

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Neurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Beeinflusst hochfrequente repetitive transkranielle
Magnetstimulation des Motorkortex experimentell
induzierte Schmerzen und die spinale Nozizeption?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Anne Knaack
aus Lich (Hessen)

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am: 27.10.2011.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: PD Dr. V. Mylius
Korreferent: PD Dr. A. Morin

- Meinen Eltern -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	3
1.1 Schmerz.....	3
1.1.1 Leitende Bahnen der Schmerzwahrnehmung.....	5
1.1.2 Pathophysiologie des Schmerzes	8
1.1.3 Schmerzkontroll-Systeme	10
1.1.4 Bildgebende Methoden zur Untersuchung der Schmerzverarbeitung	12
1.1.5 Schmerzmessung	15
1.1.6 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR).....	16
1.2 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	22
1.2.1 Historischer Überblick	22
1.2.2 Physikalische Grundlagen	25
1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen	29
1.2.4 Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte der TMS	34
1.2.5 Anwendungsbereiche der rTMS	38
1.3 Fragestellungen	44
2. Probanden und Methoden	46
2.1 Probanden	46
2.1.1 Einschlusskriterien	46
2.1.2 Ausschlusskriterien	47
2.1.3 Abbruchkriterien.....	47
2.2 Methoden.....	48
2.2.1 Messtechniken und Geräte	48
2.2.1.1 Elektroneurographie des Nervus suralis	48
2.2.1.2 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR).....	49
2.2.1.3 Subjektive Schmerzmessung.....	52
2.2.1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	54
2.2.2 Definition der Testvariablen	60
2.2.3 Versuchsdurchführung.....	60

2.2.4 Sicherheitsaspekte der Untersuchung	61
2.2.4.1 Sicherheitsaspekte der TMS.....	61
2.2.4.2 Sicherheitsaspekte der elektrischen Reizung des Nervus suralis...	62
2.2.5 Statistische Methoden.....	63
3. Ergebnisse	64
3.1 Studienkollektiv	64
3.2 Deskriptive Statistik.....	65
3.2.1 Neurographie des Nervus Suralis	65
3.2.2 Ruhemotorschwelle der TMS.....	65
3.3 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die Schmerzschwelle	65
3.4 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die Reflexschwelle des NFR ..	66
3.5 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die überschwellige Reflex- messung	68
3.6 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die VAS-Scores	71
3.7 Placebo-Effekt	74
3.8 Unerwünschte Wirkungen.....	75
4. Diskussion	76
4.1 Diskussion der Methode	76
4.1.1 Untersuchungsablauf.....	76
4.1.2 Wahl der Stimulationscharakteristika.....	77
4.1.3 Wahl der Placebo-Spule	78
4.2 Diskussion der Ergebnisse	81
4.2.1 Wirkung der rTMS auf die subjektive Schmerzwahrnehmung	81
4.2.2 Wirkung der rTMS auf den NFR.....	92
5. Zusammenfassung.....	98
6. Literaturverzeichnis	100
7. Anhang	119
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	119
7.2 Abbildungsverzeichnis	121
7.3 Tabellenverzeichnis	123
7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	124
7.5 Danksagung.....	125
7.6 Publikationen	126
7.7 Ehrenwörtliche Erklärung.....	127

1. Einleitung

1.1 Schmerz

„Der Schmerz ist das, was wir als das uns Eigenste und das Fremdeste empfinden.“

(Paul Ambroise Valéry 1871-1945)

Definition des Schmerzes:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer Gewebsschädigung verknüpft ist, aber auch ohne sie auftreten kann oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ (International Association for the study of pain, 1979)

Schmerz ist eine Sinneswahrnehmung, die alarmierend wirkt. Sie lenkt die Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz und zwingt umso stärker zu einer Handlung, je intensiver der Schmerz empfunden wird. Akuter Schmerz stellt eine wichtige Schutzfunktion dar, indem er auf eine drohende Gefahr für den Körper oder auf eine bereits eingetretene Verletzung hinweist.

Erstaunlich ist, dass es Situationen gibt, in denen Schmerzen selbst bei schweren Verletzungen und den Gefahren, die sich daraus für den Organismus ergeben, überhaupt nicht wahrgenommen werden. Beispiele hierfür sind verletzte Soldaten im Kampf oder Personen, die nach einem schweren Unfall unter Schock stehen. Schmerzen können also sehr potent durch unser zentrales Nervensystem unterdrückt werden.

Fest steht, dass Schmerz und seine zentrale Verarbeitung nicht mit anderen Sinnesempfindungen vergleichbar ist. Die kortikale Repräsentation von Schmerz ist komplex und mehrdimensional. Es existieren keine spezifisch für Schmerz zuständigen Hirnareale (Pinel 2001). In die Schmerzverarbeitung sind eine Vielzahl zentralnervöser Strukturen involviert, die nicht nur sequenziell (wie z.B. bei Berührungsempfindungen), sondern auch parallel aktiviert werden können (Schnitzler und Ploner 2004).

Das Schmerzerleben selbst lässt sich in folgende Dimensionen einteilen, nämlich in

- die sensorisch-diskriminative Komponente, die Informationen über Lokalisation, Art des Schmerzreizes und dessen Intensität und Dauer vermittelt;
- die motorische und psychomotorische Komponente, zu der Reaktionen des Körpers auf den Schmerz zählen, wie z.B. Schutzreflexe, Schmerzlaute oder mimische Reaktionen;
- die vegetativ-autonome Komponente, die bei Schmerzen zur Aktivierung des vegetativen Nervensystems und so z.B. zur Erhöhung des Herzschlags oder zur Sekretion von Schweiß führt;
- die affektiv-emotionale Komponente, die dazu führt, dass auch aktuelle Gemütszustände, wie z.B. Angst oder neutrale Gefühle, in die Schmerzbewertung einfließen; diese Komponente hat somit einen großen Anteil an der endgültigen subjektiven Interpretation eines Schmerzreizes;
- die kognitiv-evaluative Komponente, die bewusste Schmerzbewertung, in die frühere Erfahrungen aus dem Schmerzgedächtnis und aktuelle Sinnesindrücke einfließen und die den Körper zu einer Reaktion auf den Schmerzreiz bewegt (aus Schmidt et al. 2005).

Neben Charakter, Lokalisation und Stärke eines Schmerzreizes spielt auch dessen Dauer eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung. Schon akute Schmerzreize, wie sie in experimentellen Studien verwendet werden, haben bereits bei geringen Veränderungen der Versuchsmethode einen Einfluss darauf, welche Hirngebiete an ihrer Verarbeitung teilhaben (Pinel 2001). Bei chronischem Schmerz (die Schmerzdauer überschreitet drei Monate) werden zum Teil noch andere zentralnervöse Strukturen aktiviert als bei akutem Schmerz. Dabei kann chronischer Schmerz zu dauerhaften Änderungen des Nervensystems führen (Flor 2003). Die beteiligten Nervenzellen können ein „Schmerzgedächtnis“ bilden und weiter Impulse an das Gehirn senden, obwohl diesen keine externen Reize mehr zugrunde liegen. Chronischer Schmerz wird so mit der Zeit zu einem selbständigen Krankheitsbild. Die eigentliche Ursache des Schmerzes ist dann häufig nicht mehr feststellbar. Schwere Einschränkungen des Körpers, die mit verminderter Erwerbsfähigkeit und Teilnahme am öffentlichen Leben sowie mit Depression einhergehen, können die Folge sein. Die

Behandlung von Schmerz und die Erforschung von neuen therapeutischen Möglichkeiten ist daher ein großes Aufgabenfeld der Medizin.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels wird kurz zusammenfassend erklärt, wie eine Schmerzempfindung in der Peripherie entsteht und wie sie zum Gehirn weitergeleitet und dort verarbeitet wird. Dabei bezieht sich dieses Kapitel vor allem auf akuten Schmerz, der in der experimentellen Forschung größtenteils zur Untersuchung der in diese Sinnesempfindung involvierten Mechanismen verwendet wird.

1.1.1 Leitende Bahnen der Schmerzwahrnehmung

Somatosensorische Informationen können zum einen von außen über die Haut, dem exterozeptiven System, als auch von innen über das propriozeptive (analysiert die Lage des Körpers, die Stellung von Muskeln und Gelenken) und das enterozeptive System (beinhaltet allgemeine Informationen aus dem Inneren des Körpers, wie Temperatur oder Bluthochdruck) das Bewusstsein erreichen. Schmerzhafte (nozizeptive) Reize werden durch alle drei Systeme weitergeleitet. Hier soll jedoch hauptsächlich über nozizeptive Informationen des exterozeptiven Systems berichtet werden. In der Haut reagieren besonders freie Nervenendigungen auf Schmerz- und Temperaturreize. Sie werden als Nozizeptoren bezeichnet. Informationen äußerer Reize werden von diesen freien Nervenendigungen durch neuronale Fasern, die sich zu peripheren Nerven vereinigen und in das Rückenmark eintreten, übertragen und zum Gehirn weitergeleitet, wo sie schließlich in übergeordneten Prozessen verarbeitet werden.

In peripheren Nerven gibt es unterschiedliche Fasertypen, die nach ihrer Leitungsgeschwindigkeit eingeteilt werden in

- dicke markhaltige A α / β -Fasern (Gruppe I/II nach Lloyd) mit einem Durchmesser von 8-14 μ m und Leitungsgeschwindigkeiten von 40-90m/s;
- dünne markhaltige A δ -Fasern (Gruppe III nach Lloyd) mit einem Durchmesser von 2-5 μ m und Leitungsgeschwindigkeiten von 2-40m/s;
- marklose C-Fasern (Gruppe IV nach Lloyd) mit einem Durchmesser <2 μ m und Leitungsgeschwindigkeiten unter 2m/s.

Die Reizschwelle der Axone ist umgekehrt proportional zu ihrem Durchmesser. Um C-Fasern zu erregen, braucht man daher die stärksten Reizströme. Die

A α - und A β -Fasern sind vor allem in Muskeln als Mechanorezeptoren zu finden. In der Haut sind sie zuständig für taktile Empfindungen. Zu einem kleinen Teil leiten auch sie Schmerzinformationen weiter (Djouhri und Lawson 2004). Aber vor allem die A δ - und C-Fasern werden mit Informationen aus den Nozizeptoren versorgt. Die marklosen C-Fasern verlaufen in Bündeln, die von einer Hülle aus Schwannzellen umschlossen werden, während die A δ -Fasern einzeln von einer Myelinscheide, bestehend aus Schwannzellen, umgeben sind. Auf dem Weg zu ihrem Innervationsgebiet verlieren die A δ -Fasern ihre Nervenscheiden. Beide Fasertypen verzweigen sich mehrfach und bilden in ihrer terminalen Region perlenartige Auftreibungen. In diesen Auftreibungen sind zahlreiche Mitochondrien, Glykogengranula und Vesikel, die Neuropeptide enthalten, vorhanden. Diese Axonverdickungen werden als die aktiven Zonen der afferenten Faser und somit als die eigentlichen Reizsensoren angesehen. Die verzweigten terminalen Axonabschnitte mit den stellenhaften Auftreibungen werden freie (nozizeptive) Nervenendigungen bzw. Nozizeptoren genannt.

Ein Reiz wird als schmerzhaft empfunden, sobald die dünnen, markhaltigen A δ -Fasern und oder die marklosen C-Fasern über die freien Nervenendigungen erregt werden. Dabei wird A δ -Faser-Schmerz als stechend und der verzögert eintretende C-Faser-Schmerz als brennend und bohrend wahrgenommen. Werden beide Fasern erregt, z.B. durch einen Nadelstich oder einen Stromstoß, so setzt sofort, bedingt durch die schnellere Leitgeschwindigkeit, eine stechende Schmerzempfindung ein. Nach einem kurzen, schmerzfreien Intervall folgt ein brennendes Gefühlserlebnis (Handwerker 1999). Die beiden unterschiedlichen Schmerzqualitäten werden deshalb auch als 1. (A δ -Fasern) und 2. (C-Fasern) Schmerz bezeichnet. Die Stärke eines solchen Schmerzes hängt von der Aktionspotenzialfrequenz der Nozizeptoren ab. Auch die Zeitdimension spielt eine Rolle. Mit zunehmender Dauer einer Reizeinwirkung steigt langsam auch die Schmerzintensität (Handwerker 1999).

Die Zellkörper der nozizeptiven Nervenfasern, die 1. Neurone der Schmerzbahn, liegen im Hinterwurzelganglion. Hier werden die eintreffenden Schmerzreize auf das 2. Neuron umgeschaltet, dessen Körper sich im Hinterhorn des Rückenmarks befindet. Die Neurone 2. Ordnung gehören bereits zu den zentralen Neuronen und sind untereinander durch komplexe Schaltkreise verbunden, so dass es schwierig ist, die für die Nozizeption zuständigen Elemente

abzugrenzen. Das Hinterhorn des Rückenmarks teilt sich in zehn Schichten (Laminae I-X) auf. Laminae II und III werden auch Substantia gelatinosa genannt. Die meisten Schichten enthalten taktile Afferenzen aus Haut, Muskeln und Sehnen sowie aus inneren Organen. Die Neurone, die für die schmerzhaften Informationen zuständig sind, befinden sich zum größten Teil in den Schichten I, IV und V. Dabei reagieren die Neurone aus Lamina I meist spezifisch auf nozizeptive Reize, während es in den Laminae IV und V Nervenkörper gibt, die sowohl durch taktilen als auch durch nozizeptiven Input erregt werden, wobei durch schmerzhaft Reize höhere Entladungsfrequenzen ausgelöst werden. Diese Neurone werden als WDR-Neurone („wide dynamic range“) bezeichnet. Sie haben möglicherweise einen großen Einfluss auf die Steuerung der Intensität des wahrgenommenen Schmerzes (Handwerker 1999).

Anhand histochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungen wurde gezeigt, welche Zielgebiete die Axone der Hinterhornneuronen im Gehirn haben (Handwerker 1999). Vom Hinterhorn aus kreuzt ein Großteil der schmerzleitenden Axone in der Commissura anterior zur Gegenseite, der kleinere Rest steigt ipsilateral Richtung ZNS auf. Das Strangsystem des Rückenmarks, das die Schmerz- und Temperaturreize weiterleitet, nennt sich Vorderseitenstrang. Die wichtigste Bahn ist der Tractus spinothalamicus. Früher galt er sogar als das einzige schmerzübermittelnde System (Handwerker 1999). Die Kerne aus den Schichten (Laminae) I und V tragen Informationen zum ventrobasalen Kernkomplex des Thalamus. Von hier aus wird der nozizeptive Input in die somatosensorischen Kortices I und II weitergeleitet. Über die lateralen Thalamuskern, vor allem dem Nucleus ventralis posterolateralis (VPL), erhält der somatotopisch aufgebaute somatosensorische Kortex SI seine Informationen. Ihm wird eine Rolle bei der diskriminativen Verarbeitung von Schmerzreizen zugeschrieben (Handwerker 1999; Mense 2004; Ploner und Schnitzler 2004). Der somatosensorische Kortex SII bezieht seine Informationen vor allem aus dem Nucleus ventralis posterior inferior (VPI) des Thalamus. Zudem bestehen noch Verbindungen zum limbischen System und zum Temporallappen. Es wird daher vermutet, dass SII eine Rolle bei der kognitiven Verarbeitung von Schmerzen sowie bei schmerzgebundenen Lern- und Gedächtnisprozessen spielt (Ploner und Schnitzler 2004). Aber dies ist nicht die einzige Anlaufstelle der nozizeptiven Bahnen im Gehirn. Bevorzugt schmerzhaften Input erhalten im

Thalamus noch weitere Kerngebiete, z.B. der Nucleus submedius und der posteriore Teil des ventromedialen Kerns. Schmerzinformationen aus dem Rückenmark gelangen außerdem in den Hypothalamus und in die limbischen Kerngebiete (Amygdala und Gyrus cinguli anterior) (Handwerker 1999). Eine weitere schmerzleitende Bahn ist zudem der Tractus spinoreticularis. Die Fasern des Tractus spinoreticularis verlaufen ebenfalls gekreuzt zu den Kerngebieten der Formatio reticularis. Von hier aus bestehen Verbindungen zu den medialen Anteilen des Thalamus.

Zusammenfassend lassen sich die Hirngebiete, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, in ein laterales und ein mediales System einteilen. Das laterale System dient der sensorischen Diskrimination und enthält vor allem Projektionen aus der kontralateralen Körperhälfte. Zu ihm gehören die lateralen Kerngebiete des Thalamus und die kortikalen Felder SI und SII. Das mediale System enthält Informationen aus beiden Körperhälften. Zu ihm gehören die medialen Thalamuskern, SII und die retikulären Kerne im Stammhirn. Von hier werden Reize in den frontalen Kortex, in die Inselregion und in limbische Gebiete projiziert, zu denen Teile der Amygdala und der Gyrus cinguli anterior (ACC) gehören. Das mediale System, an dem auch der Tractus spinoreticularis teilhat, dient vor allem der affektiv-motivationalen und der kognitiven Bearbeitung der Schmerzreize und trägt zur Bildung des Schmerzgedächtnisses bei (Handwerker 1999; Mense 2004). Auch für die Beteiligung des insulären Kortex an der Schmerzverarbeitung gibt es immer mehr Hinweise. Er enthält vor allem somatosensorischen Input, aber auch viszeroautonome Informationen aus dem Körper und soll eine integrative, übergeordnete Funktion für die Schmerzverarbeitung haben (Ploner und Schnitzler 2004).

1.1.2 Pathophysiologie des Schmerzes

Nozizeptoren können durch mehrere Reizmodalitäten erregt werden, nämlich durch mechanische, thermische, chemische und physikalische. Unter den Aδ- und C-Fasern gibt es polymodale Fasern, die sich durch mehrere Reizqualitäten erregen lassen und solche, die spezifisch durch einen Stimulus aktiviert werden. Manche freien Nervenendigungen der schmerzleitenden Fasern reagieren verzögert und lassen sich zudem nur durch hohe Reizintensitäten akti-

vieren. Diese werden als schlafende Nozizeptoren bezeichnet (Handwerker 1999).

Die Mechanismen der nozizeptiven Erregbarkeit auf zellulärer Ebene sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Einen Einblick gibt jedoch die Entdeckung der Wirkung des Botenstoffs Capsaicin. Viele terminale Nervenendigungen, vor allem die der C-Fasern, sind sensibel für diesen pflanzlichen Wirkstoff, der intrakutan appliziert einen brennenden Schmerz verursacht. Man fand heraus, dass Capsaicin an einen Rezeptor in der Zellmembran bindet, den VR₁-Rezeptor. Dadurch wird dieser aktiviert, was zu einem intrazellulären Einstrom von Calcium- und Natrium-Ionen führt. Durch diesen Kationeneinstrom wird die Zellmembran depolarisiert, so dass es schließlich zur Auslösung eines Aktionspotenzials kommt (Handwerker 1999). Derselbe Rezeptor kann auch direkt durch Hitzereize aktiviert werden. Die Schwellentemperatur liegt hier bei 42-46° (Handwerker 1999). Ein weiterer chemischer Mediator der Nozizeptorerregung ist die Erniedrigung des pH-Wertes. Die Erregung ist dabei am wahrscheinlichsten, wenn der pH des umliegenden Gewebes auf einen Wert von 5,2 absinkt. Hierdurch kommt es ebenfalls zu einem Einstrom von Na- und Ca-Ionen in die Zelle. Zusätzlich gibt es noch eine Reihe von Entzündungsmediatoren, die die schmerzleitenden Neurone direkt oder über Second-Messenger-Prozesse aktivieren, wie z.B. Bradykinin, Histamin, Prostaglandine und Serotonin (über den 5HT₃- und 5 HT₁- Rezeptor), oder sie zumindest sensibilisieren können. Dazu gehören z.B. Arachidonsäuremetabolite, wie Thromboxan und Leukotriene, der „platelet-activating factor“ PAF, Interleukine, Acetylcholin und weitere Botenstoffe. Diese Botenstoffe wirken dabei synergistisch (Handwerker 1999; Mense 2004).

Im Zellkörper der Nozizeptoren, der im Hinterwurzelganglion liegt, werden Neuropeptide gebildet. Die wichtigsten Neuropeptide sind Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA), beide aus der Gruppe der Tachykinine und CGRP („calcitonin gene-related peptide“). Sie werden in die Nervenendigungen transportiert und dort durch den Anstieg der intrazellulären freien Ca-Ionen freigesetzt. Dies führt vor allem zur Auslösung einer Entzündungsreaktion und zur Entzündungsverstärkung im umliegenden Hautgewebe. Es kommt zu Plasmaextravasation, Hautrötung und Mastzelldegranulation. Eine Erregung der Nozizeptoren durch die Neuropeptide findet jedoch nicht statt (Handwerker 1999). Auf jeden Fall

sind die Neuropeptide auch für die synaptische Übertragung von schmerzhaftem Input verantwortlich. Die Neurone des Hinterhorns besitzen viele Neuropeptid-Rezeptoren, die nach Bindung ihrer Mediatoren über Second-Messenger-Prozesse zu einer Depolarisation der Zellmembran führen. Noch größere Bedeutung für die Informationsübertragung auf dieser Ebene haben allerdings andere Substanzen, die sich in erregende und hemmende Mediatoren aufteilen lassen. Die erregenden synaptischen Transmitter sind Aminosäuren, von denen das Glutamat eine Hauptrolle spielt. Glutamat bindet an zwei Rezeptoren, den AMPA-Rezeptor (benannt nach dem Rezeptoragonisten α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure) und den NMDA-Rezeptor (benannt nach dem Agonisten N-Methyl-D-Aspartat). Der NMDA-Rezeptor lässt sich allerdings erst erregen, wenn er bereits durch andere Mechanismen sensibilisiert wurde. Er bewirkt eine postsynaptische Verstärkung der Schmerzinformation („wind-up“-Phänomen). Dies spielt eine Rolle bei der spinalen, neuronalen Plastizität der Schmerzverarbeitung. Zu den synaptisch hemmenden Transmittern gehören dagegen Gamma-Aminobuttersäure (GABA), die über den GABA₁- und GABA₂-Rezeptor wirkt, sowie Adenosin und Glycin (Handwerker 1999).

1.1.3 Schmerzkontroll-Systeme

Die Entladungsfrequenz der erregten nozizeptiven Rezeptoren bestimmt die Intensität eines Schmerzreizes. In der Klinik verläuft diese Beziehung allerdings nicht linear. Viele Regionen des zentralen Nervensystems können eine verstärkende, aber auch eine hemmende Wirkung auf die synaptische Informationsübertragung im Hinterhorn oder auf anderen Ebenen ausüben. Die absteigenden Axone der hemmenden Neuronen verlaufen hauptsächlich im dorsolateralen Strang des Rückenmarks (Handwerker 1999). Die Mechanismen der physiologischen Schmerzkontrollsysteme laufen unbewusst ab. Teilweise sind sie so effizient, dass unter normalen Bedingungen sehr stark empfundene Schmerzreize vollständig unterdrückt werden können. Melzack und Wall haben 1965 als erste eine Theorie zur Schmerzkontrolle auf Rückenmarksebene vorgeschlagen, die Torkontrollhypothese („gate control“). Nach dieser Theorie werden im Rückenmark Schaltkreise durch efferente Signale aktiviert, die dann

die eintreffenden nozizeptiven Afferenzen blockieren können (Handwerker 1999; Pinel 2001). Heute ist diese Theorie veraltet. In den letzten Jahren wurden anstatt nur eines Kontrollsystems eine Vielzahl von inhibierenden und verstärkenden Mechanismen entdeckt (Handwerker 1999). Dabei unterscheidet man je nach Ursprungsort der Schmerzhemmung zwischen spinaler und supraspinaler (deszendierender) Hemmung. Eine der wichtigsten Strukturen der deszendierenden Hemmung ist das zentrale Höhlengrau (periaquäduktale graue Substanz/PAG), das sich im Stammhirn befindet und nozizeptive Impulse über Verbindungen zum Hinterhorn des Rückenmarks hemmt. 1969 entdeckte Reynolds, dass sich bei Ratten durch elektrische Stimulation des PAG schmerzfreie Operationen durchführen lassen (Pinel 2001). Neben direkten Projektionen zum Hinterhorn des Rückenmarks vermittelt das PAG seine Wirkung über serotonerge und noradrenerge Kerngebiete (z.B. Nucleus raphe magnus und Nucleus coeruleus). Diese Kerngebiete erhalten afferenten, nozizeptiven Input aus beiden Körperhälften, aber auch Informationen aus anderen Hirnarealen, die eine Funktion in der Schmerzverarbeitung haben. Eine wichtige Rolle in der zentralen Schmerzhemmung spielen die Transmitter Serotonin, Noradrenalin und die endogenen Opiode (β -Endorphine, Enkephaline, Dynorphin), deren Rezeptoren massenhaft im PAG, aber auch an Interneuronen des Rückenmarks angesiedelt sind (Handwerker 1999). Die stressinduzierte Hypalgesie ist z.B. ein Mechanismus der PAG-gesteuerten, opioidergen, endogenen Schmerzhemmung. Dabei kommt es in Stresssituationen, wie z.B. in Kampfhandlungen, zu einer erhöhten Endorphinausschüttung, die den Schmerz unterdrückt (Handwerker 1999).

Andere schmerzhemmende Systeme sind unabhängig vom PAG. Einige wichtige sind hier aufgelistet:

- Die tonische Hemmung wird unter physiologischen Bedingungen durch die in den Interneuronen des Hinterhorns gebildeten Transmitter Leukenkephalin und Dynorphin ausgeübt, die die Übertragung der nozizeptiven Impulse am Hinterhorn hemmen. Dadurch steht unter physiologischen Bedingungen die Übertragung von Schmerzreizen im Rückenmark unter einer dauernden Hemmung, die nur durch Aktivierung mehrerer Afferenzen (räumliche Bahnung) oder durch frequente Entladung einzelner Afferenzen (zeitliche Bahnung) aufgehoben werden kann.

nung) durchbrochen werden kann. Die tonische Hemmung ist abhängig vom funktionellen Zustand des ZNS. (Handwerker 1999).

- Bei der segmentalen Hemmung werden durch Erregung von A β -Fasern über hemmende Interneurone die Schmerzinformationen der A δ - und C-Fasern unterdrückt. Ein Beispiel für diesen Mechanismus ist das schmerzlindernde Gefühl durch Druck und Reibung des schmerzenden Körperteils nach einem nozizeptiven Reiz. Auch die Therapie der transkutanen Nervenstimulation (TNS) beruht auf der Erregung von A β -Fasern. Die Transmitter Adenosin und GABA vermitteln die segmentale Hemmung. Sie werden in den Interneuronen des Rückenmarks gebildet. Die Hemmung setzt sowohl prä- als auch postsynaptisch an. (Handwerker 1999).
- DNIC („diffuse noxious inhibitory control“) ist ein supraspinales Schmerzkontrollsystem und bedeutet die Hemmung von Schmerzreizen durch konkurrierende Schmerzreize in anderen Körperregionen (Gegenirritationsphänomene). Beispiele hierfür sind das reflektorische Zusammenbeißen der Zähne als physiologische Maßnahme bei starken Schmerzreizen oder die Akupunktur als Methode zur Schmerztherapie. Die Ursache der DNIC sind vermutlich große rezeptive Felder der Stammhirnneurone, die an der descendierenden Hemmung teilhaben (Handwerker 1999). Der Mechanismus wurde durch Beobachtungen an Ratten entdeckt, deren aktivierte Hinterhornneurone durch andere heterosegmentäre Schmerzreize gehemmt wurden. Dieses Phänomen verschwand nach Durchtrennung der vom Nucleus raphe kommenden bulbospinalen absteigenden Bahn (Sandrini et al. 1993).
- Zusätzlich können Schmerzstimuli durch Fokussierung der Aufmerksamkeit auf andere nicht schmerzhaft Reize gehemmt werden. Dabei sind die Mechanismen wahrscheinlich denen ähnlich, die zur Hemmung anderer Sinnesreize durch Ablenkung führen (Handwerker 1999).

1.1.4 Bildgebende Methoden zur Untersuchung der Schmerzverarbeitung

Eine große Bedeutung in der Schmerzforschung haben bildgebende Methoden. Sie sollen zur Aufklärung des komplexen Netzwerkes der nozizeptiven Modula-

tion beitragen und helfen, die Regionen der Schmerzverarbeitung genauer einzugrenzen.

Wichtige Methoden der funktionellen Bildgebung sind:

1. Ableitung evozierter Potenziale (EP) mittels EEG oder MEG;
2. Positronenemissionstomographie (PET), mit der regionale Durchblutungsänderungen im Gehirn als Zeichen zentraler Aktivität gemessen werden;
3. Funktionelle Kernspintomographie (fMRI), mit der Sauerstoffkonzentrationsänderungen im Gehirn als Zeichen unterschiedlicher metabolischer Funktionszustände gemessen werden.

Ad 1) Die Ableitung evozierter Potenziale ist eine nicht-invasive Methode und wird sehr häufig angewandt, um die Reaktionen des menschlichen Kortex auf Schmerzreize zu überprüfen. Mit dieser Untersuchung wird die Aktivität von großen Neuronengruppen gemessen. Veränderungen der gemessenen Potenziale bedeuten Veränderungen der kortikalen Aktivität. Die Wirkung von Schmerz auf die somatosensorischen Kortices SI und SII oder auf den motorischen Kortex wird so überprüft. Dabei eignen sich die evozierten Potenziale besonders zur Messung der ersten Aktivitätsänderung, also direkt nach Ankunft nozizeptiver Informationen im zerebralen Kortex (Kakigi et al. 2005). Selektiven Input von Nozizeptoren über A δ - und C-Fasern erhält man durch Reizung der Haut mittels CO₂-, TM:YAG- oder Argon-Laserstimulation (Handwerker 1999; Kakigi et al. 1989).

Ad 2) Bei der PET werden Moleküle mit kurzlebigen Radioisotopen markiert. Wenn diese Isotope zerfallen, entsteht Gamma-Strahlung, die durch um den Kopf angeordnete Detektoren erfasst wird. Per Computer wird dann die Strahlenquelle lokalisiert, so dass man ein dreidimensionales Bild erhält. In der Schmerzforschung wird die PET zur Messung der Blutflussveränderung rCBF (engl. „regional cerebral blood flow“) eingesetzt. Der rCBF ist eng mit der Aktivität der Neurone in diesem Gebiet verknüpft. Steigt die neuronale Aktivität, steigt auch der regionale Blutfluss und umgekehrt (Handwerker 1999).

In Schmerzexperimenten wurden an gesunden Probanden die Auswirkungen von akuten Schmerzreizen mit Hilfe der PET untersucht. Die Regionen, die durch akuten Schmerz hauptsächlich aktiviert wurden, waren die somatosensorischen Kortices SI und SII, die Inselregion und der Gyrus cinguli. Weniger häufig kam es zu einer Erregung des Thalamus, der Basalganglien, des zentralen

Höhlengraus (PAG), der Temporallappengegend, der Amygdala, des Hippocampus und des Cerebellums (Handwerker 1999; Kakigi et al. 2005). Zusätzlich ließ sich mittels PET eine Aussage über die Organisation der durch Schmerz aktivierten Hirnareale treffen. So konnte durch Capsaicinapplikation an Hand oder Fuß gezeigt werden, dass einige Areale zur Schmerzmodulation somatotopisch organisiert sind. Hierzu gehören die beiden somatosensorischen Kortexe SI und SII (Handwerker 1999).

Auch therapeutische Methoden bei chronischen Schmerzpatienten wurden mit Hilfe der PET kontrolliert. So konnte unter Anwendung der elektrischen Motor-kortexstimulation (MCS) eine Steigerung des rCBF im Thalamus, der Inselregion, dem Gyrus cinguli und im Hirnstamm nachgewiesen werden, die nach Beendigung der Kortexstimulation wieder rückläufig war. Zeitgleich mit den Änderungen des rCBF berichteten die untersuchten Patienten über eine schmerzlin-dernde Wirkung (García-Larrea et al. 1999; Peyron et al. 1995).

Ad 3) Bei der Kernspintomographie werden Änderungen des Elektronenspins während rascher Änderungen eines externen Magnetfeldes, basierend auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften O₂-reichen und O₂-armen Blutes, gemessen. Mit zunehmender Oxygenierung des Blutes schwächt sich dabei das Spinsignal ab. Bei der Aktivierung von Nervenverbänden wurde mit Hilfe der fMRI eine Zunahme der regionalen Oxygenierung entdeckt und BOLD-Effekt („blood-oxygenation-level-dependent“) genannt. Er beruht wahrscheinlich auf einem reaktiv erhöhten Sauerstoffbedarf aktivierter neuronaler Zellverbände (Handwerker 1999). Auch die fMRI wurde in der Schmerzforschung eingesetzt. Davis et al. fanden 1995 zum Beispiel heraus, dass bei taktiler Reizung eines Nerven nur der somatosensorische Kortex SI aktiviert wurde, nicht aber der Gyrus cinguli. Durch schmerzhafte Nervenreizung wurden beide Strukturen aktiviert (Davis et al. 1995). Mit Hilfe der fMRI konnte außerdem gezeigt werden, dass sich im Gyrus cinguli zwei Gebiete auseinander halten lassen, nämlich eine anteriore Region, die sich durch gesteigerte Aufmerksamkeit des Probanden aktivieren lässt, und eine posteriore Region, die durch nozizeptive Stimuli aktiviert wird (Davis et al. 1997).

1.1.5 Schmerzmessung

Das Schmerzerleben ist komplex und mehrdimensional und die quantitative und qualitative Erfassung von Schmerz schwierig. In Zusammenarbeit mit Patienten und im Rahmen experimenteller Studien auch mit gesunden Probanden werden daher Schmerzmessungen zur klinischen Beurteilung durchgeführt. Zur Induktion von akutem Schmerz werden unterschiedliche Methoden angewendet. Dabei ist es wichtig, dass die verwendeten Stimuli keine Gewebsschäden verursachen, gut kontrollierbar und reproduzierbar sind und dennoch zweifelsfrei als schmerzhaft identifiziert werden können. Es werden elektrische, thermische (Kälte- und Hitzeerize durch Thermoelektroden oder Laser-Stimuli), mechanische (z.B. Von-Frey-Haare) oder chemische (z.B. die intrakutane Injektion von Capsaicin oder hypertoner Kochsalzlösung) Reize verwendet. Die experimentell verursachten Schmerzreize unterscheiden sich in ihrem Charakter und ihrer Dauer sowie in der Art der erregten Nervenfasern. Elektrische Reize erregen hauptsächlich A δ -Fasern, zu einem kleinen Teil aber auch A β - und C-Fasern, CO₂-Laser-Stimuli erregen A δ -Fasern und C-Fasern und die Applikation von Capsaicin unter die Haut fast ausschließlich C-Fasern (Grönroos und Pertovaara 1993; Kakigi et al. 1989 und 2005). Während Schmerzen durch elektrische Reize oder CO₂-Laser-Stimuli nur wenige Millisekunden dauern, halten die durch Capsaicin verursachten Schmerzen mehrere Minuten an.

Zur Schmerzmessung gibt es eine Reihe von klinischen, standardisierten Methoden, die sich in subjektive und objektive Untersuchungen einteilen lassen. Die am häufigsten, sowohl in der klinischen Diagnostik als auch bei experimentellen Untersuchungen, verwendeten subjektiven Messinstrumente sind Bewertungsskalen (Analogskalen), mit denen die Probanden ihren Schmerz verbal (z.B. „kein Schmerz“, „leichter Schmerz“, „starker Schmerz“), numerisch (z.B. 0 gleich kein Schmerz, 10 gleich sehr starker Schmerz) oder anhand von visuellen Analogskalen (hier wird die Schmerzstärke durch das Markieren entlang einer horizontal oder vertikal verlaufenden Linie, deren Eckpunkte mit „kein Schmerz“ und „größter vorstellbarer Schmerz“ beschriftet sind, angegeben) einteilen können. Die Bewertungsskalen lassen sich allesamt leicht anwenden und auswerten. Der häufigste Messparameter ist dabei die Schmerzintensität. Neben diesen eindimensionalen Bewertungsskalen gibt es auch noch mehrdimensionale Messinstrumente, wie z.B. den McGill Fragebogen, der mehrere

Schmerz Aspekte berücksichtigt. Häufig werden auch die Schmerzschwelle, also der geringste Reiz, der schon eine schmerzhaft empfundene Empfindung hervorruft, und die Schmerztoleranzschwelle, die noch tolerable Schmerzreize von nicht mehr zu ertragendem Schmerz trennt, untersucht.

Doch ganz gleich, welchen Test man verwendet, die Schmerzbewertung bleibt subjektiv und unterliegt einer inter- und intraindividuellen Variabilität. Ein Schmerzreiz kann von einer und derselben Person an verschiedenen Tagen unterschiedlich wahrgenommen werden und auch die Bewertungen mehrerer Personen variieren untereinander. Die Bewertung des Schmerzes ist zum einen von der Art des nozizeptiven Inputs und zum anderen von der zentralnervösen Modulation eines Schmerzreizes abhängig (Handwerker 1999). Der funktionelle Zustand des ZNS, Müdigkeit, Stress, die Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten oder Drogen, aber auch externe Einflüsse verändern die subjektive Wahrnehmung. Daher müssen die beeinflussbaren Größen möglichst konstant gehalten werden, um valide Messergebnisse zu erzielen.

Zu den Methoden, Schmerz objektiv zu erfassen, zählen unter anderem die Messung vegetativer Parameter des menschlichen Körpers, wie zum Beispiel Blutdruck und Herzfrequenz, die Ableitung von evozierten Potenzialen, die die Aktivität des Kortex unter schmerzhafter Reizung widerspiegeln, Endorphinbestimmungen in Blut und Liquor oder die perkutane Neurographie. Ein weiteres Verfahren, das sich zur objektiven Schmerzmessung bewährt hat und die spinale Nozizeption widerspiegelt, ist die Messung des nozizeptiven Flexorreflexes (NFR). Da er in unserer Studie eine große Rolle spielt, soll der NFR hier genauer beschrieben werden.

1.1.6 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachtete Sherrington im Tierexperiment, dass schmerzhaft elektrische Stimulation einer Extremität zu einem ipsilateralen „Wegzug-Reflex“ führte, den nozizeptiven Flexorreflex (Sherrington 1910; Skljarevski und Ramadan 2002). Die erste Studie am Menschen wurde 50 Jahre später publiziert (Kugelberg et al. 1960; Skljarevski und Ramadan 2002). Der nozizeptive Flexorreflex (NFR) ist polysynaptisch und polysegmental und wird zu den Fluchtreflexen gezählt. Er wird ausgelöst, indem an einer Extremität ein

schmerzhafter Reiz appliziert wird, in dessen Folge diese Extremität durch die Aktivierung der Beugemuskulatur zurückgezogen wird. Die an der Verschaltung des Reflexes beteiligten Neurone befinden sich im Rückenmark und Hirnstamm. Dazu gehören die ipsilateralen Motoneurone, deren Erregung zur Kontraktion der Muskulatur führt. Die Großhirnrinde ist nicht am Reflex beteiligt, daher wird er unbewusst ausgeführt (Handwerker 1999).

Der NFR kann sowohl an den oberen als auch an den unteren Extremitäten ausgelöst werden. In Untersuchungen hat sich aber die standardisierte Messung an der unteren Extremität durchgesetzt (Sandrini et al. 1993; Skljarevski und Ramadan 2002). Dabei wird der Nervus suralis am Unterschenkel durch elektrische Reize stimuliert und die Reflexantwort mittels EMG-Elektroden über dem Caput breve des Musculus biceps femoris abgeleitet. Seltener wird der Nervus tibialis stimuliert. Die Reflexantwort wird dann über dem Musculus tibialis anterior abgeleitet.

Die Reflexantwort besteht aus zwei Teilen. Der erste ist mehr oder weniger inkonstant, kann auch schon durch nicht schmerzhaft Reize ausgelöst werden und tritt nach einer Latenz von 40-70ms auf. Man hat herausgefunden, dass dieser taktile Teil der Reflexantwort durch Mechanoafferenzen vermittelt und über A β -Fasern weitergeleitet wird (Sandrini et al. 2005). Er wird als RII-Komponente (nach Lloyd) des Reflexes bezeichnet. Vor allem A δ -Fasern sind für die Leitung des nozizeptiven zweiten Teils der Reflexantwort verantwortlich (Ertekin et al. 1975; Sandrini et al. 2005). C-Fasern spielen aufgrund ihrer langsamen Leitgeschwindigkeit nur eine untergeordnete Rolle. Den nozizeptiven Teil des Reflexes bezeichnet man als RIII-Komponente (nach Lloyd). Die Latenz der RIII-Antwort beträgt ca. 90-130ms und die Dauer ca. 40-52ms (Sandrini et al. 1993; Skljarevski und Ramadan 2002). Bei der Bewertung des NFR wird nur die RIII-Antwort, die durch die Erregung von schmerzleitenden Fasern zustande kommt, berücksichtigt. Bei der Auswertung der Reflexantwort werden die Schwelle, Amplitude, Latenz, Dauer und Fläche unter der Reflexkurve begutachtet.

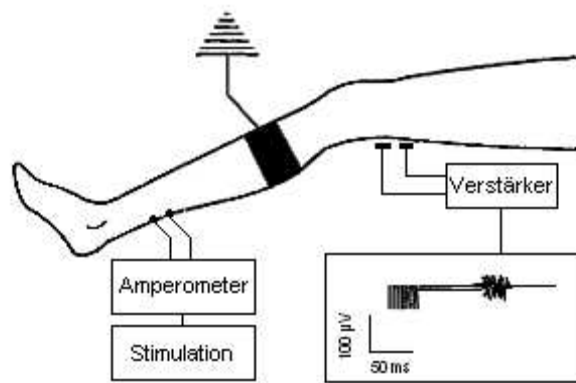


Abbildung 1: Schematische Darstellung der NFR-Bestimmung durch Stimulation des Nervus suralis und Ableitung der Reflexantwort über dem Musculus biceps femoris (modifiziert nach Willer 1977).

Schon früh wurde herausgefunden, dass die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes positiv mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert (Sandrini et al. 2005; Skljarevski und Ramadan 2002; Willer 1977). Die Schwelle der maximalen Reflexantwort liegt bei der Schwelle für unerträglichen Schmerz (Skljarevski und Ramadan 2002) und die Höhe der Schmerzintensität korreliert positiv mit der Größe der Reflexantwort (Chan und Dallaire 1989; De Broucker und Willer 1985). Durch diese Eigenschaften ist die Messung des NFR gut als Werkzeug zur objektiven und quantitativen Bewertung von Schmerzen in der Schmerzforschung geeignet (Sandrini et al. 1993). Er findet zur Erforschung von akuten und chronischen Schmerzen Verwendung, auch wenn es einige Autoren gibt, die die Beziehung der Schmerzschwelle zur Reflexschwelle in Frage stellen (Campbell et al. 1991; Terkelson et al. 2001 und 2004).

Der NFR ist allerdings abhängig von demographischen und physiologischen Faktoren. Die Schwelle des NFR ist bei Frauen niedriger als bei Männern (France und Sushowiecki 1999; Mylius et al. 2005; Skljarevski und Ramadan 2002) und bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen (Sandrini et al. 1989). Ab dem Erreichen der Adoleszenz dagegen ändert sich die Schwelle des NFR mit zunehmendem Alter nicht mehr (Mylius et al. 2008). Stark übergewichtige Menschen und solche, die hauptsächlich sitzende Tätigkeiten ausüben, haben eine erniedrigte Reflexschwelle (Guieu et al. 1992; Pradalier et al. 1980). Während des ovariellen Zyklus in der Lutealphase sinkt die Schwelle ebenfalls (Tassorelli et al. 2002). Außerdem unterliegt sie einer zirkadianen Rhythmik. In den frühen Morgenstunden ist sie am niedrigsten und um Mitternacht am höchsten

(Sandrini et al. 1986). Im Schlaf und bei körperlicher Betätigung erhöht sich die Reflexschwelle (Guieu et al. 1992; Sandrini et al. 2001).

Aufgrund seiner Eigenschaften wurde der NFR bislang von vielen Untersuchern als objektiver Parameter zur Untersuchung von schmerzleitenden Bahnen auf spinaler und supraspinaler Ebene, zur Untersuchung der physiologischen und therapeutischen Schmerzhemmung sowie zur Untersuchung von klinischen Syndromen, die durch chronische Schmerzen oder Veränderungen der Schmerzwahrnehmung charakterisiert sind, herangezogen (Sandrini et al. 2005). So wurde gezeigt, dass die Einnahme von analgetisch wirksamen Medikamenten, wie Opiate, NSAR und Serotonin-Agonisten, parallel zur Schmerzlinderung auch zu einer Reduktion des NFR führt (Sandrini et al. 2005). Auch bei erhöhtem Stress konnte neben einer stressinduzierten Hypalgesie (Handwerker 1999) eine Verminderung des NFR beobachtet werden (Akil et al. 1976). Vermutet wird eine stressinduzierte Aktivierung der deszendierenden Hemmung über retikulospinale Bahnen unter Einbeziehung des PAG (Fields 2000; Sandrini et al. 2005). Durch die vermehrte Ausschüttung körpereigener Opiode entfaltet die deszendierende Hemmung ihre analgetische Wirkung. Durch die Gabe von Naloxon konnte die Reduktion des NFR rückgängig gemacht werden (Sandrini et al. 2005). Es gibt allerdings auch Studien, die die Beeinflussung des NFR durch die stressinduzierte Analgesie nicht belegen konnten. In einer Untersuchung, bei der Probanden neben der Verabreichung schmerzhafter Reize auch erhöhtem Stress ausgesetzt waren, kam es zwar zu einer Hemmung der Schmerzwahrnehmung und einer stressbedingten Veränderung der Herzfrequenz, jedoch blieb der nozizeptive Reflex unbeeinflusst (Terkelson et al. 2004).

Bestimmten therapeutischen Methoden, wie der transkutanen, elektrischen Nervenstimulation (TNS) oder der elektrischen Akupunktur (EAP), wird eine analgetische Wirkung durch die Ausschüttung körpereigener Opiode und die Aktivierung der natürlichen Schmerzkontrollsysteme zugeschrieben (Facchinetti et al. 1984; Sandrini et al. 1993). Neben dem analgetischen Effekt dieser Methoden ließ sich auch die Reflexschwelle des NFR erhöhen und die Reflexantwort reduzieren (Amelin et al. 1998; Boureau et al. 1977; Chan und Tsang 1987; Facchinetti et al. 1984; Sandrini et al. 1993). Auch die elektrische Stimulation des Rückenmarks und des Motorkortex, die vor allem bei therapierefrak-

tären chronischen Schmerzen angewandt wird, wurde mittels NFR-Messung untersucht. Es konnte eine Verminderung der Reflexantwort, die positiv mit einem signifikanten analgetischen Effekt korrelierte, nachgewiesen werden (García-Larrea et al. 1989; García-Larrea et al. 1999). Vermutet wurde, dass die Aktivierung der deszendierenden Hemmung sowohl den analgetischen Effekt als auch die Reduktion des NFR herbeiführte (García-Larrea et al. 1999). Andere Untersucher konzentrierten sich auf den Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf nozizeptive Stimuli und den NFR. Die Konzentration auf schmerzhaft Reize steigert die Schmerzwahrnehmung, während durch Ablenkung schmerzhaft Stimuli vermindert wahrgenommen werden (Sandrini et al. 2005). Auch hier zeigt sich ein Effekt auf den nozizeptiven Reflex. Willer und seine Kollegen untersuchten die subjektive Schmerzempfindung und den NFR bei Probanden, die Testaufgaben lösen mussten, während sie schmerzhaften Reizen ausgesetzt waren. Es wurden sowohl eine Verminderung der Schmerzempfindung als auch eine Erhöhung der NFR-Schwelle und eine Verkleinerung der Reflexamplitude beobachtet. Die Beeinflussung der deszendierenden Hemmung über retikulospinale Bahnen wurde als Ursache vermutet. Dagegen kam es durch Fokussierung der Aufmerksamkeit der Probanden auf den Schmerzreiz zu einer Erniedrigung der Schmerz- und Reflexschwelle. Die Involvement limbischer Strukturen könnte hierfür verantwortlich sein (Sandrini et al. 2005; Willer et al. 1979). Andere Untersucher konnten einen Zusammenhang zwischen der Schmerzwahrnehmung und einer Änderung des NFR nicht nachweisen. Beispielsweise wurde in der Studie von France et al. eine signifikante Veränderung der Reflexschwelle durch Ablenkung der Probanden nicht erreicht (France et al. 2002).

Betrachtet man die oben erwähnten Ergebnisse, so scheint der NFR neben seiner Funktion zur objektiven Schmerzmessung auch ein passender Parameter zur Beurteilung des Aktivitätsgrades der spinalen Nozizeption und der physiologischen Schmerzkontrollsysteme zu sein, trotz einiger abweichender Ergebnisse. Auch die folgende Untersuchung spricht dafür. Durch die lokale Applikation von Capsaicin, die mit einer Erregung des nozizeptiven Systems einhergeht, konnte eine deutliche Senkung der Reflexschwelle erreicht werden, auch wenn die Capsaicineinwirkung nicht dort erfolgte, wo der Reflex ausgelöst

wurde, und die den Reflex auslösenden A δ -Fasern nicht capsaicinsensitiv sind (Grönroos und Petrovaara 1993).

Die Untersuchung chronischer Schmerzpatienten liefert im Vergleich zu gesunden Probanden weniger einheitliche Ergebnisse im Hinblick auf die Beziehung von Schmerzen zum NFR (Skljarevski und Ramadan 2002). In einigen Studien konnte die positive Korrelation der Reflexschwelle zu den subjektiv empfundenen Schmerzen und der Schmerzschwelle gezeigt werden, darunter z.B. bei Patienten mit Ischias-Schmerzen (Willer et al. 1987), diabetischer Neuropathie (Bach et al. 1990), Fibromyalgie (Banic et al. 2004; Desmeules et al. 2003) oder M. Sudeck (Danilov und Tuter 1997). So wurde bei Patienten mit Fibromyalgie, die keine analgetische Medikation einnahmen, neben einer erniedrigten subjektiven Schmerzschwelle auch eine erniedrigte Reflexschwelle beobachtet (Desmeules et al. 2003). Der NFR wurde dabei in nicht schmerzhaften Zonen ausgelöst. Dieses Ergebnis wurde als eine im Rahmen der Fibromyalgie bestehende erhöhte Sensitivität schmerzleitender Bahnen und Prozesse, vor allem auf spinaler Ebene, gewertet (Banic et al. 2004; Desmeules et al. 2003). Bei anderen Schmerzsyndromen, zum Beispiel nach einem Schleudertrauma, wurde dagegen die Dissoziation von Reflex- und Schmerzschwelle beobachtet (Banic et al. 2004; Boureau et al. 1991; Leroux et al. 1995). Pathologische Veränderungen der neuronalen Plastizität könnten die Ursache dafür sein, dass die Beziehung von Schmerzschwelle zu Reflexschwelle bei chronischem Schmerz nicht mehr eindeutig besteht (Sandrini et al. 2005).

1.2 Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1 Historischer Überblick

Faraday entdeckte 1831, dass beim Fließen eines elektrischen Stroms durch einen Leiter ein magnetisches Feld entsteht (Faraday 1831). D'Arsonval fand 1896 heraus, dass durch elektrischen Strom induzierte, sich ändernde Magnetfelder das Gehirn stimulieren können (D'Arsonval 1896). Er zeigte, dass man Lichtblitze sah, wenn man den Kopf in eine Spule steckte, durch die ein elektrischer Strompuls mit hoher Stromstärke floss.

Zeitgleich fand noch eine weitere Entwicklung statt. 1870 konnte durch Fritsch und Hitzig im Tierexperiment gezeigt werden, dass die direkte elektrische Stimulation verschiedener Hirnareale Reizeffekte hervorruft (Fritsch und Hitzig 1870). Die elektrische Stimulation entwickelte sich schnell zu einer neurophysiologischen Methode, um am Tier und intraoperativ auch am Menschen Grundlagenwissen über den funktionell-anatomischen Aufbau motorischer, sensorischer und kognitiver Gebiete der Großhirnrinde zu sammeln. 1980, rund hundert Jahre nach Fritsch und Hitzig, entwickelten Merton und Morton einen Hochspannungsstimulator, mit dem es erstmals möglich wurde, den menschlichen Motorkortex transkraniell durch elektrische Stimulation (TES) zu reizen und dadurch Muskelantwortpotenziale zu evozieren (Merton und Morton 1980). Zum ersten Mal konnten am wachen Probanden Untersuchungen zum kortikospinalen System durchgeführt werden. Diese Methode war für die Patienten allerdings sehr unangenehm, da man hohe Stromstärken benötigte, um den Widerstand der Kopfhaut und der Schädeldecke überwinden und den Kortex erregen zu können (Rothwell 1997). Daher wurde von der TES zunächst wieder Abstand genommen. Heute wird die direkte elektrische Stimulation in der Neurochirurgie durch implantierte Elektroden als therapeutische Methode angewandt, z.B. zur Behandlung von Epilepsie oder von therapieresistenten neuropathischen Schmerzen. Dabei werden die Elektroden je nach Ursprung des Defekts am Rückenmark, in tiefer gelegenen Hirnstrukturen, wie dem Thalamus, oder am Motorkortex angebracht, wobei die Stimulation des Motorkortex (MCS) bei Schmerzpatienten die vielversprechendste Methode zu sein scheint (Lefaucheur et al. 2001 a; Tsubokawa et al. 1993).

Auch die Nutzung induzierter Magnetfelder spielt schließlich eine Rolle in der Medizin. 1982 veröffentlichten Polson et al. einen Bericht über die Stimulation von peripheren Nerven durch einen Magnetstimulator. Mit Hilfe einer Rundspule, verbunden mit einem Generator, der hohe Strompulse abgab, wurde ein magnetisches Feld erzeugt, das im menschlichen Gewebe einen elektrischen Impuls induzierte. Durch diesen Impuls gelang es, periphere Nerven zu stimulieren (Polson et al. 1982). Dabei konnten auch tiefer gelegene Nerven, wie der Nervus medianus oder der Nervus ulnaris, gut erreicht werden. So wurde das erste motorisch evozierte Potenzial mit Hilfe der Magnetstimulation aufgenommen. Die Magnetstimulation wurde schließlich 1985 von Barker et al. auch über dem menschlichen Kortex angewandt (Barker et al. 1985). Mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ließ sich der Motorkortex durch die Schädeldecke hindurch erregen, so dass Muskelsummenpotenziale abgeleitet werden konnten. Im Gegensatz zur TES, bei der sich ein großer Teil des Stroms bereits auf der Kopfhaut entlädt und zu schmerzhaften Reizungen und unangenehmen Muskelkontraktionen der Kopfhaut führt (Nollet et al. 2003), ist die TMS schmerzfrei. Die im Vergleich zur TES einfache und für den Patienten wesentlich angenehmere TMS gewann in der Neurophysiologie und in der neurologischen Diagnostik schnell an Bedeutung. Der Aufbau, die Funktion und die Erregbarkeit des menschlichen Kortex, vor allem des Motorkortex und dessen Repräsentation der verschiedenen Muskelgruppen, konnten genauer erforscht werden. Dabei ist die TMS von ähnlich großer Genauigkeit wie die elektrische Stimulation (Di Lazzaro et al. 1999; Mills 1999). In der klinischen Diagnostik wird die TMS vor allem bei Schäden des motorischen Anteils des ZNS, der zentral motorischen Bahnen und der peripheren motorischen Nerven genutzt. Beispiele hierfür sind Multiple Sklerose, Myelopathien (Brandt et al. 1997), Fazialisparese (Meyer et al. 1989), Erkrankungen der Motoneuronen, Amyotrophe Lateralsklerose (Eisen 2001; Eisen und Shtybel 1990) und Läsionen des Rückenmarks (Nollet et al. 2003). Außerdem dient die TMS auch zur Überwachung neurologischer Funktionen während Operationen am Nervengewebe, z.B. bei Resektionen von Tumoren oder der chirurgischen Therapie einer Skoliose (Nollet et al. 2003). Inzwischen wird die TMS aber auch für Untersuchungen verwendet, die andere Teile des Nervensystems einbeziehen, wie z.B. den

präfrontalen Kortex, den visuellen Kortex, das Sprachzentrum, das Cerebellum oder periphere sensible Nerven (Hovey und Jalinous 2006).

Die Technik der TMS entwickelte sich rasch weiter. Neuere Geräte kamen zur Anwendung, mit denen höhere Reizintensitäten und die Auslösung ganzer Reizserien mit hoher Frequenz, die sogenannte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), möglich waren. Seit 1989 gibt es die rTMS. Zunächst wurde diese Methode, die viel stärkere Effekte hervorruft, aber auch als wesentlich gefährlicher als die Einzelimpulsstimulation eingestuft wurde, nur in einigen spezialisierten Laboratorien weiterentwickelt. In ersten Studien beschrieben z.B. Pascual-Leone et al., dass die rTMS über dem Motorkortex zu einer über das Ende der Stimulation hinaus anhaltenden, gesteigerten kortikalen Erregbarkeit führt (Pascual-Leone et al. 1993 und 1994). Darüber hinaus gelang es mit ihrer Hilfe nicht nur, die primär sensorischen und motorischen Kortexareale zu untersuchen, sondern auch sekundär motorische Areale oder Teile des frontalen und parietalen Assoziationskortex (Brandt et al. 1997). Doch erst als George et al. 1995 eine Studie vorstellten, in der die hochfrequente rTMS an depressiven Patienten angewandt wurde und einen Ausblick auf therapeutische Effekte bot, geriet die rTMS in den Mittelpunkt allgemeinen Interesses (George et al. 1995). Ebenfalls 1995 entdeckten Migita et al. die Wirkung der rTMS auf Schmerzen (Migita et al. 1995). Sie behandelten zwei Patienten, die an chronischen Schmerzen litten, mit niedrigfrequenter TMS über dem Motorkortex, wobei einer der beiden Patienten über eine Verminderung der Schmerzen berichtete. Der Einsatzbereich der rTMS weitete sich nun durch die Hoffnung, eine potente Methode zur Beherrschung von Schmerzen gefunden zu haben, und die Möglichkeit, zerebrale Dysfunktionen behandeln zu können, schnell aus. Ihre Anwendung am menschlichen Kortex wurde und wird zurzeit sowohl in der Neurowissenschaft an gesunden Probanden als auch an Patienten unterschiedlichster neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Morbus Parkinson, fokale Dystonie, Migräne, Depressionen, Schizophrenie und akute und chronische Schmerzzustände) untersucht.

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Sobald durch einen elektrischen Leiter ein Strom fließt, wird er von einem magnetischen Feld umgeben, dessen Feldlinien horizontal zum Fluss des Stroms verlaufen. Fließt der Strom durch eine Zylinder- oder Rundspule, verlaufen die Magnetfeldlinien wie unten abgebildet.

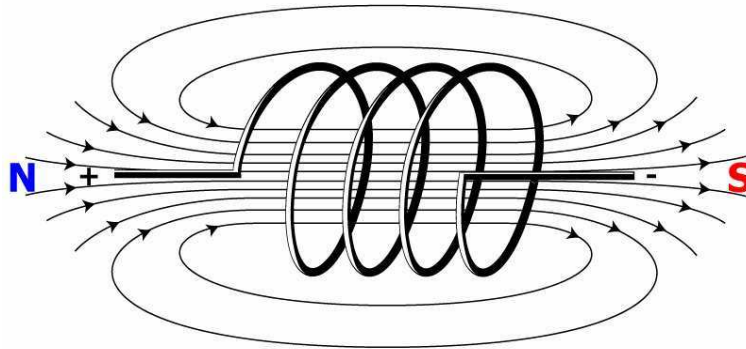


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Magnetfeldes einer Zylinderspule. Die Pfeile der Feldlinien geben die Richtung des Magnetfeldes an.

N: Nordpol. S: Südpol.

(Mit Genehmigung aus "http://fehertamas.com/wpcontent/uploads/2010/01/draufsicht_einer_stromdurchflossenen_spule.jpg").

Dabei hängt die Magnetfeldstärke (magnetische Flussdichte) im Inneren (Zentrum) einer Rundspule von der Stromstärke, der Anzahl der Spulenwindungen und des Innendurchmessers der Spule ab.

Die Formel zur Errechnung der Feldstärke für eine Rundspule (Archimedische Spule) lautet:

$$H = \frac{n \cdot I}{2R} \quad (\text{Stöcker 1994})$$

H : magnetische Feldstärke; $[H] = \frac{A}{m}$.

I : Stärke des Stromflusses; $[I] = A$.

n : Windungszahl der Spule.

R : Radius des Kreises, der von der Spule umgeben wird; $[R] = m$.

Heute wird üblicherweise nicht mehr mit der Feldstärke, sondern mit der magnetischen Flussdichte B gerechnet. Die Formel für die Flussdichte lautet:

$$B = \mu_0 \cdot \mu_R \cdot H \quad (\text{Stöcker 1994})$$

B : magnetische Flussdichte; $[B] = T \text{ (Tesla)} = \frac{Vs}{m^2}$.

μ_0 : magnetische Feldkonstante; $\mu_0 = 1,257 \cdot 10^{-6} \frac{Vs}{Am}$.

μ_R : Permeabilitätszahl, die angibt, auf das Wievielfache sich die magnetische Flussdichte B in einem bestimmten Stoff gegenüber der Flussdichte im Vakuum erhöht. Im Vakuum ist $\mu_R = 1$. Ansonsten liegt sie annähernd bei 1 (Dorn und Bader 1976).

Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes ist konstant, solange die Stromstärke konstant ist. Ändert sich allerdings der Stromfluss durch den Leiter, so ändert sich auch das Magnetfeld. Nimmt die Stromstärke zu, steigt die Stärke des Magnetfeldes und umgekehrt. Durch die Änderung der Magnetfeldstärke kommt es innerhalb eines Leiters/leitfähigen Gewebes zur Induktion elektrischer Wirbelfelder (elektromagnetische Induktion). Nach diesem Prinzip funktioniert die TMS. Starke elektrische Impulse laufen über eine Rundspule (meist aus Kupfer, die Windungen sind parallel aufgewickelt), die auf den Schädel aufgelegt wird. Die Stromstärke der elektrischen Pulse steigt zunächst schnell an und sinkt dann wieder ab. Dadurch entstehen im Zentrum der Spule homogene Magnetfelder, deren Flussdichte zeitgleich mit der Stromstärke zunächst zu- und dann abnimmt.

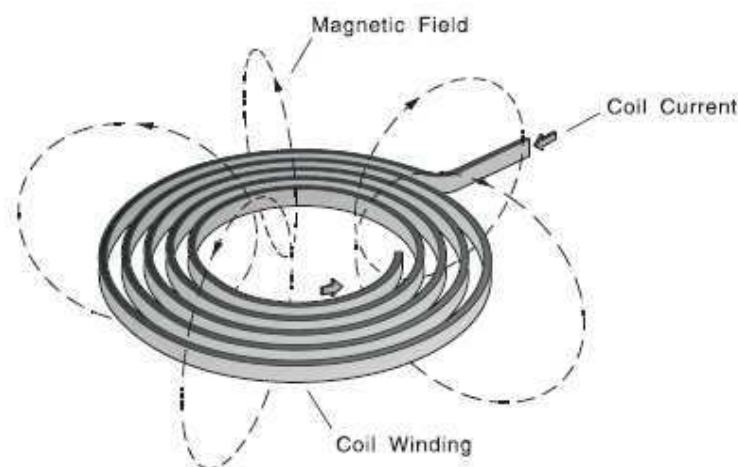
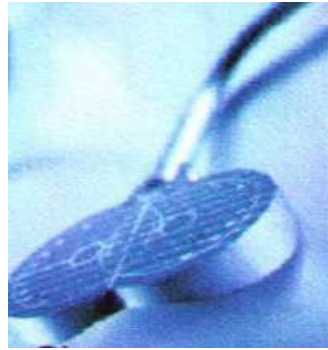


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Rundspule. Die Linien zeigen die Ausrichtung des Magnetfeldes, das durch den Stromfluss durch die Spule generiert wird (mit Genehmigung aus „The Guide to Magnetic Stimulation“ von Hovey und Jalinous 2006).

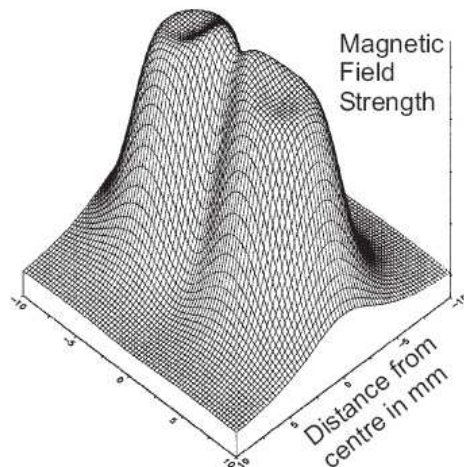
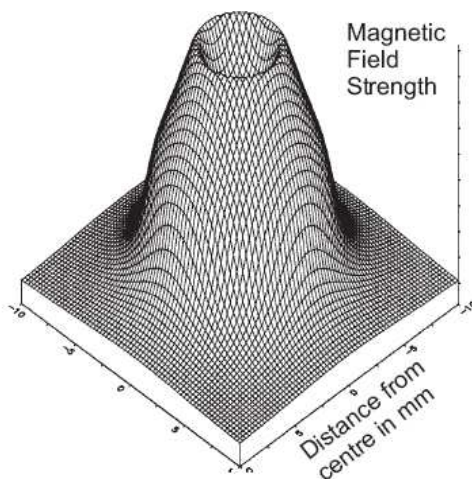
Es ist sinnvoll, möglichst kurze Strompulse zu verwenden, deren Stärke sich schnell aufbaut, aber langsam wieder abnimmt. So nimmt auch die Stärke des Magnetfeldes schnell zu und langsam ab. Durch die sich schnell ändernde Flussdichte des Magnetfeldes entstehen kurzzeitig elektrische Wirbelfelder im menschlichen Hirngewebe (leitfähiges Gewebe) und durch den langsamen Abbau des Magnetfeldes wird die Induktion eines gegensätzlich verlaufenden elektrischen Stroms vermindert (Rossini et al. 1991; Schubert 1997). Da die Spule flach auf den Schädel aufgesetzt wird, verläuft der Stromfluss durch die Spule parallel zur Schädeldecke, die Magnetfeldlinien richten sich senkrecht zur Stromrichtung und damit auch senkrecht zur Schädeldecke aus. Der Fluss des induzierten elektrischen Wirbelfeldes durch den Kortex verläuft dagegen wieder parallel zur Schädeldecke, die Flussrichtung ist allerdings der Richtung des Stromflusses durch die Spule entgegengesetzt. Die Stärke des induzierten elektrischen Stroms ist abhängig von der Änderungsgeschwindigkeit der magnetischen Feldstärke, der Höhe der absoluten Feldstärke und des Abstandes von der Spule zum leitenden Gewebe. Zur Erzeugung hoher Strompulse ist die Kupferspule an einen hochkapazitiven Generator angeschlossen. Bei so einem Generator ist ein Entladungskondensator in Reihe mit der Spule über einen Thyristor geschaltet. Zunächst wird dabei der Kondensator auf etwa 2kV aufgeladen. Ist der Kondensator aufgeladen, wird der Thyristor auf „Durchgang“ geschaltet und somit die Entladung des Kondensators durch die Spule ermöglicht. Der entstandene elektrische Puls ist ein gedämpft sinusförmiger Puls mit einer Spitzenstromstärke von etwa 5-8kA, dauert 100 μ s-1ms und kann dabei ein magnetisches Feld von bis zu 4Tesla, abhängig von der verwendeten Spule, generieren. Dieses Magnetfeld kann ohne nennenswerte Abschwächung Strukturen mit hohem Widerstand, wie Haut oder Schädelknochen, durchdringen. In elektrisch leitendem Gewebe (hier das menschliche Gehirn) kann so noch ein elektrisches Feld mit einer Stromdichte von bis zu 1-20mA/cm² induziert werden. Dieser Wert wird auch durch die direkte elektrische Stimulation erreicht (Hovey und Jalinous 2006; Jalinous 1998).

Es wurden mittlerweile eine Reihe verschiedener Spulen entwickelt. In Abhängigkeit ihrer Geometrie variieren die induzierten magnetischen und elektrischen Felder und somit auch die erzielte Wirkung. Zu den zwei gebräuchlichsten Spulen zählt die einfache Rundspule nach Art der Archimedes Spirale, bei der sich

das Magnetfeld parallel zur Spule ausrichtet und sich seine Feldlinien außerhalb des Zentrums ringförmig verdichten. Mit solchen Spulen kann eine große Menge an neuralem Gewebe aktiviert werden, eine genaue Lokalisation ist hiermit jedoch erschwert (Nollet et al. 2003). Die zweite Spule ist die sogenannte 8er Spule, bei der 2 Rundspulen in gegenläufiger Wicklung zusammengefügt wurden. Die Magnetfelder interagieren im Zentrum dieser Spule. Dabei richtet sich das Hauptfeld lotrecht zur Spule aus und verdichtet sich in seinem Zentrum zu einem Maximum. Die 8er Spule eignet sich daher besonders für genaue, fokale Stimulationen. Ihre räumliche Auflösung beträgt ca. $0,5\text{cm}^2$ (Brasil-Neto et al. 1992 a; Cohen et al. 1990).



Abbildungen 4 + 5: Beispiele für eine Rundspule (links) und eine 8er Spule (rechts) (Medtronic 2005).



Abbildungen 6 + 7: 3-D-Rekonstruktion eines durch eine Rundspule (links) und eine 8er Spule (rechts) generierten magnetischen Feldes. Unter einer Rundspule ist das Maximum des magnetischen Feldes im Bereich des mittleren Spulendurchmessers. Im Bereich des Spulenzentrums ist es gleich Null. Unter der 8er Spule befindet sich das Maximum des magnetischen Feldes im Bereich des Spulenzentrums, zusätzlich entstehen zwei kreisförmige, kleinere Maxima seitlich des Zentrums (mit Genehmigung aus „The Guide to Magnetic Stimulation“ von Hovey und Jalinous 2006).

Die Eindringtiefe des Magnetfeldes in leitendes Gewebe beträgt nur einige Zentimeter, wobei seine Flussdichte mit zunehmendem Weg im Gewebe exponentiell abnimmt (Roth et al. 1991; Rudiak und Marg 1994). Die magnetische Flussdichte ist bei einer Distanz von 4-5cm von der Spule bereits um die Hälfte reduziert (Nollet et al. 2003). Bei niedriger Stimulusintensität findet deshalb die effektivste Erregung im Bereich des Kortex in 2cm Eindringtiefe statt (Rudiak und Marg 1994). Da der elektrische Widerstand der weißen Substanz größer ist als der der grauen, wird auch durch hohe Stimulusintensitäten der Magnetimpulse lediglich der Kortex erregt, nicht die darunter gelegenen Strukturen (Wassermann 1998).

1.2.3 Neurophysiologische Grundlagen

Ist der induzierte Stromfluss im Gehirn groß genug, kommt es zur kortikalen Erregung. Dabei wird die Reizschwelle der kortikalen (kortikospinalen) Neurone überschritten. Es erfolgt die Depolarisation der Zellmembran und die Auslösung eines Aktionspotenzials, das über die Pyramidenbahn zur peripheren Muskulatur weitergeleitet wird und zur Kontraktion des entsprechenden Muskels führt. Die Axone der Pyramidenzellen des motorischen Kortex verlaufen posteroanterior (Claus 1989). Am effektivsten lässt sich daher das kortikospinale System erregen, wenn der durch die Magnetimpulse induzierte Stromfluss im Gehirn von posterior nach anterior und senkrecht zum Sulcus centralis verläuft. Hierdurch wurden die niedrigsten Schwellenwerte zur Auslösung eines Muskelantwortpotenzials gemessen (Brasil-Neto et al. 1992 b; Mills et al. 1992; Nollet et al. 2003). Bei der Stimulation des Motorkortex wird dafür die Magnetspule tangential auf die Schädeldecke aufgelegt. Der Spulengriff zeigt nach dorsolateral in einem Winkel von 45° zur Parasagittalebene. Das dabei durch die Magnetspule induzierte elektrische Feld verläuft, wie empfohlen, parallel zur Schädeldecke und senkrecht zum Sulcus centralis. Der Stromfluss richtet sich von posterior nach anterior.

Man ist sich einig, dass bei der Stimulation des Motorkortex mit niedrigen Reizintensitäten die kortikospinalen Neurone (im Wesentlichen die Betzschen Riesenzellen der Area 4 nach Brodmann) transsynaptisch durch Interneurone erregt werden. Dies führt zu deszendierenden Impulssalven in Form indirekter

Wellen („I-Wellen“) über die Pyramidenbahn. Bei ausreichender Summierung erfolgt ein Antwortpotenzial des versorgten Muskels, das motorisch evozierte Potenzial (Brasil-Neto et al. 1992 a, Mills et al. 1992). Dabei ist die Latenz der EMG-Antwort nach niedrigen TMS-Reizen ca. 1-2ms länger als nach Reizung des Muskels durch transkranielle elektrische Stimulation (TES), die die Zellen der Pyramidenbahn direkt aktiviert (Chen et al. 1997; Rothwell et al. 1991). Durch höhere Stimulusintensitäten und einer Änderung der Stromrichtung (von lateral nach medial) werden die kortikospinalen Neurone sowohl indirekt (trans-synaptisch) als auch direkt („D-Wellen“) im Bereich des Axonhügels und des initialen Axonsegments erregt (André-Obadia et al. 2006; Day et al. 1989; Di Lazzaro et al. 1998 a und b; Kaneko et al. 1996).

Erregbarkeit und Erregung des Motorkortex durch die Magnetstimulation spiegeln sich in den ausgelösten motorisch evozierten Potenzialen (MEP) der entsprechenden Muskulatur wider. Die MEPs können mittels EMG-Elektroden an der Zielmuskulatur abgeleitet werden. Durch ihre Ableitung und Auswertung kann eine topographische Kartierung des Motorkortex erfolgen. Zusätzlich ist eine Beurteilung der neuronalen Plastizität und des Aktivitätsgrades des Kortex möglich (Jalinous 1998). Die TMS-Parameter, die bei der Messung am häufigsten beurteilt werden, sind die motorischen Schwellenwerte, die Amplitude und die Latenz eines motorisch evozierten Potenzials. Dabei sind vor allem die Schwellenwerte für die Bewertung der kortikalen Erregbarkeit von Bedeutung. Die motorische Schwelle ist die niedrigste Reizintensität, mit der es noch möglich ist, eine Antwort eines Zielmuskels zu erzeugen. Dabei unterscheidet man die Schwelle bei völlig entspannter Muskulatur (Ruheschwelle, engl. „resting motor threshold“, RMT) von der Schwelle bei leicht kontrahierter Muskulatur (aktive motorische Schwelle, engl. „active motor threshold“, AMT). Die motorischen Schwellenwerte sind unabhängig von Alter, Geschlecht und stimulierter Hemisphäre, unterscheiden sich aber aufgrund ihrer Zielmuskulatur (Nollet et al. 2003). Die niedrigsten Reizintensitäten werden z.B. zur Aktivierung der Handmuskulatur benötigt. Dies ist wahrscheinlich auf die größte kortikale Repräsentation der Handmuskeln zurückzuführen (Nollet et al. 2003). Die Amplitude der MEPs ist vor allem abhängig von der Stimulusintensität und der willkürlichen Vorspannung der Muskulatur, da durch die steigende Intensität des Magnetimpulses oder die Vorinnervation des Muskels weitere Neuronenver-

bände rekrutiert und aktiviert werden (Nollet et al. 2003). Die Amplitude wird meist vom tiefsten zum höchsten Punkt („peak-to-peak“) gemessen und zeigt eine hohe intraindividuelle und „intertriale“ Variabilität, die zum einen auf die unterschiedliche Ausbildung der Muskulatur und ihrer Aktivität und zum anderen auf Fluktuationen in der kortikalen Erregbarkeit zurückzuführen ist (Ellaway et al. 1998; Jalinous 1998; Nollet et al. 2003). Die Latenz des MEP ist abhängig von der Größe der leitenden Nervenfasern, der Dicke der Myelinschicht und der Anzahl der Synapsen, die das Aktionspotenzial überqueren muss (Nollet et al. 2003). Es gibt mehrere absteigende Bahnen im Pyramidenstrang, die den Impuls mit verschiedenen Geschwindigkeiten weiterleiten. Die Latenz verlängert sich, wenn es zur Degeneration der am schnellsten leitenden Bahnen gekommen ist. Die Konfiguration der evozierten Potenziale unterscheidet sich je nach Zielmuskel und ist bei Stimulation der Handmuskeln meist bi- bis triphasisch. Vor allem durch Reize von niedriger Intensität, die sich im Bereich der Schwelle bewegen, sind die Potenziale einheitlich und gut vergleichbar. Erst bei sehr hohen Stimulusintensitäten werden die MEPs durch die vielen absteigenden Entladungssalven polyphasisch und unübersichtlich (Nollet et al. 2003).

Ein weiterer Messparameter, der bei der TMS bewertet wird, für unsere Studie aber keine Bedeutung hatte, ist die kortikal induzierte Postinnervationsstille („cortical stimulation induced silent period“, CSP). Dies ist eine Signalstille im abgeleiteten EMG, die nach einem durch die TMS ausgelösten MEP bei willkürlich vorgespanntem Muskel auftritt (Cantello et al. 1992; Tergau et al. 1999). Mit steigender Stimulusintensität nimmt die Dauer der CSP zu. Die Physiologie der CSP ist bislang nicht genau geklärt. Es wird allerdings vermutet, dass die erste Phase der CSP durch hemmende Mechanismen auf spinaler Ebene zustande kommt, während die spätere Phase der CSP durch inhibierende Mechanismen auf supraspinaler Ebene, am ehesten kortikal, entsteht (Tergau et al. 1999).

Neben der Stimulation mit magnetischen Einzelimpulsen gibt es auch die Doppelimpuls-Technik (biphasische Stimulation, paired-pulse TMS), die hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden soll. Bei dieser Technik folgt einem unter- oder überschwelligen konditionierenden Reiz ein überschwelliger Testreiz. Sie wird genutzt, um die intrakortikale Bahnung (engl. „intracortical facilitation“, ICF) und Inhibition (engl. „intracortical inhibition“, ICI) des Motorkortex zu unter-

suchen (Chen et al. 1998). Bei einem zeitlichen Abstand der beiden Reize von 1-4ms supprimiert der erste Reiz das MEP des Testreizes (ICI), während bei einem Interstimulusintervall (ISI) von 8-15ms das durch den Testreiz evozierte Potenzial größer ist als bei einem äquivalenten Einzelimpuls und vermutlich durch Fazilitation (Bahnung, ICF) durch den konditionierenden Reiz zustande kommt (Anand und Hotson 2002). Bei langen Interstimulusintervallen (100-200ms) kommt es zu einer späten intrakortikalen Inhibition (Nakamura et al. 1997). Der Bahnung und Inhibition scheinen unterschiedliche Mechanismen zugrunde zu liegen, wahrscheinlich GABAerge (inhibitorische) und glutamaterge (exzitatorische) interneuronale Verschaltungen im Motorkortex (Ziemann et al. 1996). Die biphasische Stimulation wird unter anderem dazu verwendet, kortikale Prozesse, zum Beispiel im Rahmen der Verarbeitung akuter Schmerzen, zu untersuchen. Hierbei wurden bislang heterogene Ergebnisse erzielt. Während Kanda et al. (2003) eine Verminderung von A δ -Faser-Schmerz (induziert durch CO₂-Laser) durch paired-pulse TMS (ppTMS) über dem medialen frontalen Kortex (MFC) zeigen konnte (die ppTMS erfolgte 50ms nach dem Schmerzreiz), wurde A δ -Faser-Schmerz (elektrisch induziert) in einer anderen Untersuchung durch ppTMS über dem MFC verstärkt (die ppTMS erfolgte hier in Abständen von 0-75ms nach dem Schmerzreiz) (Mylius et al. 2006). Eine Störung des eintreffenden nozizeptiven Reizes durch die ppTMS, die Veränderung der Schmerzverarbeitung durch die direkte Beeinflussung des MFC oder die indirekte Beeinflussung des ACC wurden in beiden Fällen als Ursache diskutiert. Die ppTMS, über dem Motorkortex appliziert, verstärkte elektrisch induzierten, akuten A δ -Faser-Schmerz, wenn die Magnetstimulation in einem Intervall von 25 und 75ms vor oder 25 und 400ms nach dem Schmerzreiz erfolgte. Durch ppTMS 400ms vor dem Schmerzreiz wurde die Schmerzwahrnehmung vermindert (Mylius et al. 2010). Auch hier wurde eine Beeinflussung des eintreffenden nozizeptiven Reizes durch die in Abhängigkeit vom Zeitabstand bahnend oder inhibierend wirkende ppTMS diskutiert.

Eine Erweiterung zu den oben beschriebenen Stimulationsmethoden stellt die bereits erwähnte repetitive Magnetstimulation (rTMS) dar. Dabei werden ganze Serien von Magnetimpulsen mit Frequenzen von 1-60Hz für eine Dauer von mehreren Millisekunden bis Sekunden, ausgelöst. Die Effekte der einzelnen

Reize summieren sich und bewirken größere und länger anhaltende Veränderungen der neuronalen Aktivität, als es durch einfache Magnetimpulse möglich ist (Pascual-Leone et al. 1993 und 1994). Die Effekte können dabei über die Periode der Stimulation hinaus anhalten (Siebner und Rothwell 2003). Zudem wurde anhand bildgebender Verfahren gezeigt, dass durch die rTMS neben den stimulierten Kortexarealen auch die Aktivität tiefer liegender Strukturen verändert werden kann (Bestmann et al. 2004). Dies ermöglicht es, Funktionen des Gehirns zu untersuchen, die durch einzelne Reize nicht beeinflusst werden können (Anand und Hotson 2002). Durch die Stimulation des postzentralen Gyrus oder auch des Motorkortex können zum Beispiel somatotopisch Parästhesien ausgelöst werden (Anand und Hotson 2002; Sugishita und Takayama 1993). Wird die rTMS über dem mittleren und inferioren frontalen Kortex appliziert, führt sie zu einem „Sprach-Arrest“. Über dem temporalen und frontalen Kortex appliziert, führt sie zur Unterbrechung der Benennung von Bildern und über dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex appliziert, kann sie in Prozesse des Gedächtnisses eingreifen (Pascual-Leone und Hallett 1994; Rossi et al. 2001). In einer Untersuchung zum Einfluss von rTMS auf Emotionen gaben gesunde Probanden in der Selbstbewertung vermehrte Traurigkeit an, wenn die Stimulation über dem linken präfrontalen Kortex erfolgte, und verminderte Traurigkeit bei Stimulation des rechten präfrontalen Kortex (George et al. 1996).

Die rTMS kann die kortikospinale Erregbarkeit modulieren und die neuronale Plastizität beeinflussen. Die Effekte auf den Kortex hängen dabei von der Frequenz der Stimulation ab. Wenn der primäre Motorkortex mit einer Frequenz von 1Hz oder darunter stimuliert wird, vermindern sich die motorisch evozierten Potenziale für einige Minuten (Chen et al. 1997; Maeda et al. 2000; Wassermann et al. 1996 b). Durch die rTMS mit Frequenzen zwischen 5-20Hz verstärken sich die ausgelösten MEPs (Berardelli et al. 1998; Chen 2000). In vitro führte die Stimulation verschiedener Kortexareale (unter anderem auch des Motorkortex) mit einer Frequenz von 1Hz zur Abschwächung der synaptischen Übertragung (engl. „long-term depression“, LTD). Die hochfrequente Stimulation führte umgekehrt zur Verstärkung der synaptischen Übertragung (engl. „long-term potentiation“, LTP) (Chen et al. 1997). Es wird vermutet, dass diese Form der synaptischen/neuronalen Plastizität auch bei Lern- und Gedächtnisprozessen eine Rolle spielt (Chen et al. 1997). Insgesamt gilt, dass niederfre-

quente Stimulation (1Hz oder darunter) die Erregbarkeit des stimulierten Kortexareals hemmt, während hochfrequente Stimulation (5-20Hz) die Erregbarkeit steigert (Chen et al. 1997; Chen 2000; Maeda et al. 2000).

1.2.4 Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte der TMS

Die Wirkung der TMS beruht auf der strominduzierten Aktivierung von Nervenzellen. Die gefährlichste Nebenwirkung ist die Auslösung eines Krampfanfalls. Bedingungen, die dieses Risiko erhöhen können, sind Epilepsie in der Eigen- und Familienanamnese, Schlaganfälle, andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen, schwere Schädelverletzungen, Medikamente, die die Krampfschwelle senken und neurochirurgische Eingriffe (Anand und Hotson 2002).

Literaturrecherchen ergaben, dass bei Epilepsie-Patienten Aktivierungen von epileptogenen Foci auftraten. Insgesamt ereigneten sich 13 epileptische Anfälle während oder wenige Minuten nach spTMS (single-pulse TMS) und ppTMS (paired-pulse TMS) (Schrader et al. 2004). Dennoch wird bei Epilepsie-Patienten das Risiko eines Anfalls durch die Anwendung von TMS als klein erachtet. Es beträgt für die spTMS 0-2,8% und für die ppTMS 0-3,6% (Schrader et al. 2004). Die Auslösung eines Krampfanfalls wird auch auf zusätzliche Risiken, wie die Einnahme von zerebral wirksamen Medikamenten, zurückgeführt. Bei allen dokumentierten epileptischen Anfällen war man unsicher, ob die Magnetstimulation wirklich den Auslöser des Anfalls oder eher eine Koinzidenz darstellte (Schrader et al. 2004). Nach TMS-Behandlung konnte nämlich in einigen Fällen eine Reduktion epilepsietypischer Potenziale im EEG gezeigt werden. Niederfrequente rTMS soll sogar die Anfallshäufigkeit bei Epilepsiepatienten reduzieren, wenn auch nicht signifikant (Joo et al. 2007; Wassermann 1998). Epileptische Anfälle während oder wenige Minuten nach spTMS sind auch bei Patienten mit anderweitig vorgeschädigtem ZNS, zum Beispiel durch einen Schlaganfall, dokumentiert. Bei einigen dieser Patienten entwickelte sich anschließend aufgrund der zerebralen Schädigung eine sekundäre Epilepsie (Anand und Hotson 2002; Wassermann 1998). Die Stimulation des Kortex von gesunden Probanden mit spTMS und ppTMS gilt dagegen als sicher (Wassermann 1998). Bislang traten hierbei noch keine epileptischen Anfälle auf.

Die Anwendung der rTMS ist im Gegensatz zur Einzel- und Doppelimpulstechnik bezüglich der Auslösung eines Krampfanfalls risikobehaftet, da sie durch ihre Reizserien auch eine länger dauernde Veränderung der Exzitabilität des Kortex bewirken kann (Chen et al. 1997; Wassermann et al. 1996 b; Wassermann 1998). Dabei steigt das Risiko mit zunehmender Intensität, Frequenz und Stimulationsdauer einerseits und mit einem abnehmenden Interstimulusintervall andererseits.

Die Anwendung von rTMS niedriger Frequenzen ($\leq 1\text{Hz}$) hemmt den Motorkortex (Chen et al. 1997; Wassermann et al. 1996 b). Joo et al. zeigten 2007 bei Epilepsie-Patienten eine nicht signifikante Senkung der Anfallsfrequenz nach einer Behandlung mit 0,5Hz rTMS. Hochfrequente rTMS kann sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS anfallsauslösend wirken. In der Literatur wurden bis 1996 in Studien weltweit 7 Personen erwähnt, die durch die Behandlung mit repetitiver Magnetstimulation Krampfanfälle erlitten, wobei 5 dieser Personen gesunde Probanden waren, eine weitere Person an Temporallappen-Epilepsie und die andere an Depression erkrankt war. Die Informationen über diese 7 Fälle wurden durch Wassermann zusammengetragen und sind in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 1) noch einmal aufgeführt.

Tabelle 1: Aufgetretene Krampfanfälle während oder nach der Stimulation mit rTMS.

Parameter der rTMS-Stimulation						
	Stimulierter Kortex ----- Anfallstyp	Intensität in % der Ruhe- motorschwelle	Frequenz in Hz	Dauer der Reizserie in s	Interstimu- lusintervall in s	Quelle
1. gesund	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	250	25	10	lang ¹	Pascual- Leone et al. 1993
2. gesund	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	105	15	0,75	0,25	Wassermann et al. 1996a
3. gesund	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	110	25	0,8	1	Wassermann et al. 1996a
4. gesund	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	120	15	2,5	lang ¹	NINDS*, un- published
5. gesund	Motorkortex (M1) ----- fokal motorisch	130	3	7	lang ¹	B. Mercuri, unpublished
6. Temporal- lappen- Epilepsie ²	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	>>100	16	10	lang ¹	Dhuna et al. 1991
7. Depression	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	90	10	10	60	A. Pascual- Leone, un- published
Erstellung der Richtlinien durch Wassermann 1996						
8. gesund	Präfrontaler Kortex (PFC) ----- keine Angaben	120	15	0,75	0,25	Flitman et al. 1998 ³
9. Depression	Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) ----- Pseudoabsence	110	10	10	60	Conca et al. 2000
10. gesund	Motorkortex (M1) ----- sek. generalisiert	110	20	2	lang ¹	Bernabeu et al. 2004

*NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke).

¹ Das Interstimulusintervall wurde in diesen Fällen nicht als anfallsauslösender Faktor gesehen.

² Die Hemisphäre kontralateral zum Epilepsiefokus wurde stimuliert.

³ Die Daten wurden aus dem Artikel von Machii et al. 2006 entnommen. Der Originalartikel lag nicht vor.

Die Daten wurden teilweise (Fall 1-7) übernommen aus Wassermann 1998.

Anhand der Daten ist zu erkennen, dass, mit Ausnahme von Fall 7, immer sehr hohe Reizintensitäten und oder Stimulationsfrequenzen verwendet wurden. Die Patientin, die an Depressionen litt (Fall 7), hatte zuvor wohl schon mehrere rTMS-Sitzungen unbeschadet überstanden. Der epileptische Anfall trat erst auf, nachdem die Patientin ohne Wissen des Untersuchers Amitriptylin und Haloperidol eingenommen hatte (Wassermann 1998). Unter anderem mit Hilfe der Daten über diese 7 Krampfanfälle erstellten Wassermann et al. (1996 b) Richtlinien zur sicheren Anwendung der rTMS, die sowohl Grenzen der Stimulationscharakteristika als auch Ausschlusskriterien für die Probanden und Verhaltensmaßnahmen im Falle eines Anfalls beinhalteten. Dabei beruhten die Erfahrungen mit der rTMS vor allem auf der Stimulation des Motorkortex.

Nach 1996 sind in der Literatur noch weitere Berichte über durch rTMS ausgelöste Krampfanfälle zu finden, die ebenfalls in Tabelle 1 (siehe oben) vermerkt sind. Sowohl in Fall 8 als auch in Fall 9 wurde der Krampfanfall durch die Stimulation eines nichtmotorischen Kortexareals ausgelöst. Möglicherweise müssen hierfür andere Sicherheitsrichtlinien festgelegt werden als die von Wassermann und Kollegen empfohlenen (Machii et al. 2006). Außerdem war die Patientin von Conca et al. (2000) schwer depressiv, stand zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dem Einfluss mehrerer Antidepressiva und hatte in der Vorgeschichte bereits einen durch Maprotilin induzierten Krampfanfall erlitten. Zudem überschritt die angewandte Stimulationsdauer die von Wassermann und Kollegen festgesetzten Richtwerte. 2004 wurde ein weiterer generalisierter Krampfanfall durch rTMS bei einer gesunden Probandin ausgelöst (Fall 10). Diese Probandin wurde mit einem Schema stimuliert, das sich außerhalb der von Wassermann empfohlenen Sicherheitsrichtlinien befand. Statt der empfohlenen Stimulationsdauer von höchstens 1,6 Sekunden betrug die Reizserie eine Dauer von 2 Sekunden. Außerdem nahm die Probandin schon drei Tage vor der Magnetstimulation ohne das Wissen der Untersucher Fluoxetin ein (Bernabeu et al. 2004). Ansonsten ergaben unsere Literaturrecherchen keine weitere Erwähnung von Krampfanfällen. In Anbetracht dessen, dass die rTMS erst seit 1995 breitere Verwendung findet und die meisten Krampfanfälle vor Festlegung der Sicherheitskriterien von Wassermann im Jahr 1996 aufgetreten sind, ist das Risiko nicht zuletzt aufgrund der Berücksichtigung dieser Kriterien in den letzten 10 Jahren deutlich gesunken.

Neben der Induktion von epileptischen Anfällen gibt es aber noch einige weitere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung der TMS auftreten können. Diese sind jedoch meist von milder Natur, innerhalb kurzer Zeit reversibel und unter anderem abhängig vom Ort der Stimulation. Die am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen sind Spannungskopfschmerzen und Nackenschmerzen (Machii et al. 2006). Darüber hinaus wurden depressive Verstimmungen, leichte Gedächtnisstörungen, leichte Schlaflosigkeit (Wassermann 1998), Übelkeit bei Stimulation über dem Cerebellum (Satow et al. 2002) und ein transients Tinnitus (Brandt et al. 1997) beschrieben. Die unerwünschten Effekte treten bei neurologisch oder psychiatrisch Erkrankten häufiger als bei gesunden Probanden auf.

Außerdem beschrieben Wassermann et al. in den Sicherheitsrichtlinien auch eher harmlose Wirkungen der Magnetimpulse außerhalb des menschlichen Körpers, wie zum Beispiel die Entwertung von Kreditkarten, wenn sie während einer Behandlung am Körper getragen werden (Wassermann et al. 1996 b).

1.2.5 Anwendungsbereiche der rTMS

Durch die repetitive transkranielle Magnetstimulation können Neurone des Kortex stimuliert und auch tiefer gelegene Strukturen aktiviert werden. Diese Technik wird zur Untersuchung verschiedenster neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen genutzt. So wird zum Beispiel die rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex, aber auch anderer Kortexareale, mit unterschiedlichen Stimulationsparadigmen bei Depressionen angewandt (Kimbrell et al. 1999; Padberg et al. 2002; Speer et al. 2000). Einige Untersucher berichten, dass die rTMS ähnliche Wirkungen vorweist wie die bei Depressionen angewandte Elektrokrampftherapie (Lisanby und Belmaker 2000). Außerdem werden die Effekte der rTMS bei Dystonie (Siebner et al. 2003), bei Schizophrenie, Morbus Parkinson und Epilepsie (Kobayashi und Pascual-Leone 2003; Wassermann und Lisanby 2001) untersucht. Bei Schlaganfallpatienten erwies sich die Überprüfung der Funktion motorischer Kortexanteile mittels TMS als guter prognostischer Parameter für die Erholung des Patienten und die hochrepetitive TMS der geschädigten Hemisphäre in der Rehabilitation als potenzielles therapeutisches Werkzeug (Khedr et al. 2005 a; Kim et al. 2006; Pennisi et al. 1999).

Auch im Bereich der Schmerzforschung gewinnt die rTMS an Bedeutung. Sie wird nicht nur zur Untersuchung der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Strukturen verwandt, sondern auch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Dabei werden oft Vergleiche zur direkten elektrischen Stimulation des Motorkortex (MCS) gezogen. Die elektrische Stimulation zentralnervöser Strukturen ist eine effiziente Behandlungsmethode bei therapierefraktären chronischen, neuropathischen Schmerzen. Die Stimulation des Motorkortex hat sich dabei als die sicherste und effektivste Variante erwiesen (Katayama et al. 1994; Mertens et al. 1999; Nguyen et al. 1999; Tsubokawa et al. 1993). Allerdings ist diese Therapie kostenintensiv und aufwendig, da sie eine neurochirurgische Operation notwendig macht. Hinzu kommt, dass nicht alle Patienten auf diese Behandlung ansprechen (Mertens et al. 1999; Nguyen et al. 1999).

Da durch die TMS wie durch die MCS ähnliche Ströme im ZNS erzeugt werden und die repetitive Stimulation außerdem in der Lage ist, länger anhaltende Reizeffekte hervorzurufen, könnte sie, über dem Motorkortex appliziert, eine nicht-invasive Therapiealternative zur MCS darstellen. Es wird vermutet, dass die Mechanismen der Magnetstimulation auf neuraler Ebene denen der elektrischen Stimulation gleichen. Das Prinzip ist in beiden Fällen dasselbe. Durch den Fluss des Stroms auf Zellebene kommt es zur Depolarisation der Nervenmembranen und dadurch zur Auslösung eines Aktionspotenzials. Hosomi et al. untersuchten in einer Studie die Effekte der MCS bei Patienten mit starken neuropathischen Schmerzen. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich die Wirkung von rTMS mit 5Hz über dem Motorkortex untersucht. Ein Ergebnis dieser Studie stellte die signifikante positive Korrelation der rTMS zur MCS in Bezug auf die Schmerzreduktion dar (Hosomi et al. 2008). Auch andere Untersucher berichteten über eine Korrelation der Wirkung von rTMS und MCS und über einen möglichen prädiktiven Stellenwert der rTMS im Hinblick auf die Anwendbarkeit der elektrischen Stimulation (André-Obadia et al. 2006; Saitoh et al. 2006). Zu beachten ist, dass die Wirkung der repetitiven Stimulation von mehreren Faktoren abhängt, nämlich von der Wahl der Spule, dem Ort der Stimulation, von der verwendeten Magnetfeldstärke und der Stimulationsfrequenz. Im Allgemeinen gilt, dass hochfrequente rTMS (5Hz oder mehr) die kortikale Erregbarkeit steigert, während niedrigfrequente rTMS (1Hz oder weniger) sie vermindert (Chen et al. 1997; Enomoto et al. 2001; Pascual-Leone et al. 1994; Summers et al.

2004), obwohl es eine hohe interindividuelle Variabilität gibt (Maeda et al. 2000).

Dass die Wirkung der magnetischen Stimulation von der Stärke der induzierten Magnetfelder abhängt, demonstrierten Bestmann et al. in einer Studie. In dieser Studie wurde das sensorisch, motorische Kortexareal (M1/S1) einmal mittels rTMS von 90% der Ruhemotorschwelle (RMT) und mittels rTMS von 110% der RMT stimuliert und anschließend der Effekt mit Hilfe einer fMRI-Untersuchung dargestellt. Dabei zeigte sich, dass durch die überschwellige Stimulation sowohl die Regionen M1 und S1 als auch der dorsale prämotorische Kortex, der Gyrus cinguli, das Putamen und der Thalamus aktiviert wurden. Die unterschwellige Stimulation führte nicht zu einer Aktivierung des M1/S1-Areals, jedoch wurden alle übrigen oben genannten Areale aktiviert, wenn auch in einem geringeren Ausmaß (Bestmann et al. 2004).

Die ersten, die entdeckten, dass niedrigfrequente repetitive Magnetstimulation einen analgetischen Effekt hat, waren Migita et al. 1995. Sie behandelten zwei Patienten vor der geplanten Implantation von elektrischen Elektroden mit Magnetstimulation des Motorkortex. Einer der beiden Patienten konnte über eine deutliche Schmerzreduktion berichten. Retrospektiv stellte sich heraus, dass nur dieser Patient auch von der neurochirurgischen Operation profitiert hatte (Migita et al. 1995). Weitere Untersuchungen zeigten, dass fokale rTMS chronische neuropathische Schmerzen reduziert (Lefaucheur et al. 2001 a und 2004; Pleger et al. 2004), bei einer Untersuchung sogar bis zu einer Dauer von 8 Tagen (Lefaucheur et al. 2001 b). Lefaucheur et al. waren 2001 die Ersten, die eine Studie zum Einfluss von rTMS auf chronische Schmerzen durchführten. Sie wählten dafür eine Frequenz von 10Hz und eine Stimulationsintensität von 80% der Ruhemotorschwelle eines Handmuskels und stellten eine signifikante Schmerzreduktion durch die Stimulation des Motorkortex fest (Lefaucheur et al. 2001 a). Dieses Stimulationsparadigma wurde 2004 noch einmal von den gleichen Untersuchern an einer großen Gruppe von insgesamt 60 Patienten angewandt. Das vorherige Ergebnis konnte erneut bestätigt werden. Der Grad der Schmerzreduktion war dabei abhängig vom Ursprung des Schmerzes und von seiner Lokalisation, doch unabhängig vom Stimulationsort (Lefaucheur et al. 2004). Obwohl bei dieser Studie das Handareal des Motorkortex stimuliert wurde, erfuhren nicht die Patienten, die Schmerzen im Bereich der oberen Extremi-

tät hatten, sondern diejenigen mit neuropathischen Schmerzen im Gesichtsbe-
reich (z.B. durch Trigeminalneuralgie) den größten analgetischen Effekt (Le-
faucheur et al. 2004). Patienten, die am komplexen regionalen Schmerzsyn-
drom (CRPS) litten, berichteten ebenfalls über eine verringerte Schmerzwahr-
nehmung nach rTMS über dem Motorkortex bei einer Stärke von 110% der
RMT und einer Frequenz von 10Hz (Pleger et al. 2004). André-Obadia et al.
untersuchten 2006 den Effekt unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen bei
chronischen Schmerzpatienten. Während anfänglich analgetische Effekte so-
wohl unter Stimulation mit 1Hz und 20Hz, aber auch durch Placebo-Stimulation
erzielt wurden, erwies sich unter Einbeziehung eines längeren Beobachtungs-
zeitraums (eine Woche) die Stimulation mit 1Hz sogar als proalgetisch. Nur die
rTMS mit 20Hz wirkte auch über einen längeren Zeitraum schmerzhemmend
und konnte zudem eine prädiktive Aussage über die Wirkung der nachträglich
durchgeführten MCS machen. Defrin et al. untersuchten den Effekt einer Serie
von rTMS-Sitzungen, die an zehn aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt
wurden. Die Stimulation erfolgte bei chronischen Schmerzpatienten über dem
Motorkortex (Beinareal) mit einer Frequenz von 5Hz. Dabei hatten sowohl die
Magnetstimulation als auch die Placebo-Behandlung einen ähnlich hemmen-
den Effekt auf die Schmerzwahrnehmung. Doch nur nach der Magnetstimulati-
on kam es auch zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle für Hitzereize (Defrin
et al. 2007). Khedr et al. konnten ebenfalls einen langanhaltenden schmerz-
hemmenden Effekt der rTMS, der im Vergleich zur Placebo-Stimulation im Ver-
lauf der Beobachtungszeit (über zwei Wochen) sogar noch zunahm, dokumen-
tieren, als sie 2005 die Wirkung einer Stimulationsserie untersuchten (Khedr et
al. 2005 b). Sie hatten eine Stimulationsfrequenz von 20Hz und eine Impulsin-
tensität von 80% der Ruhemotorschwelle gewählt. Die Stimulation erfolgte an
fünf aufeinander folgenden Tagen. Rollnik et al. untersuchten 2002 Patienten
mit therapieresistenten, chronischen Schmerzen. Statt einer fokalen Spule
wurde hier eine Rundspule zur Magnetstimulation gewählt. Die Stimulation mit
einer Frequenz von 20Hz und einer Intensität von 80% der Ruhemotorschwelle
erfolgte über dem Kortexareal, das zum Ort der Schmerzen korrespondierte.
Obwohl anschließend über eine sehr gute Schmerzreduktion im Einzelfall be-
richtet werden konnte, ergab die Auswertung der Ergebnisse keinen signifikan-

ten Effekt in punkto Schmerzhemmung (Rollnik et al. 2002). Dies lag am ehesten an der Wahl einer nicht-fokalen Stimulation.

Wie aus dem oberen Abschnitt ersichtlich, erfolgte in den meisten Studien die Magnetstimulation des Motorkortex. Einige Untersucher prüften auch den Einfluss der rTMS auf andere kortikale Areale. An einer Gruppe von Patienten mit Deafferentationsschmerzen wurde z.B. der Einfluss neuronavigierter TMS untersucht. Dabei erfolgte die rTMS mit 5Hz bei 90% der Ruhemotorschwelle über dem Motorkortex (M1), dem sensorischen Kortex (S1), dem prämotorischen Areal (preMA) und dem supplementären Kortexareal (SMA), wobei nur die Stimulation des Motorkortex zu einer Schmerzreduktion führte. Die Stimulation der übrigen Ziele blieb ohne Wirkung (Hirayama et al. 2006). Durch 1Hz rTMS über dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) konnten die Schmerzen bei Fibromyalgie-Patienten effektiv gesenkt werden (Sampson et al. 2006). Und durch 20Hz rTMS über dem DLPFC wurde die Stärke der Migränekopfschmerzen bei einer Patientengruppe vermindert (Brighina et al. 2004). Töpper et al. untersuchten 2003 die Wirkung von rTMS über verschiedenen kortikalen Arealen bei zwei Patienten mit chronischen Schmerzen im Arm, bedingt durch den Ausriss einer zervikalen Nervenwurzel. Als Kontrolle wählten er und seine Kollegen die Bewertungen gesunder Probanden bezüglich akuter, experimentell induzierter Kälteschmerzreize nach Magnetstimulation. Die rTMS über dem parietalen Kortex, kontralateral zur schmerzhaften Seite, erzielte eine kurzzeitige schmerzhemmende Wirkung. Die akuten Schmerzen der gesunden Probanden blieben durch die rTMS unbeeinflusst (Töpper et al. 2003).

Neben der Untersuchung chronischer Schmerzen widmeten sich einige Studien auch der Untersuchung von akuten, experimentell induzierten Schmerzen. Bei der Stimulation über dem Motorkortex mit einer Frequenz von 1Hz wurde beobachtet, dass sich die Schmerzempfindung von A δ -Faser-Schmerz (durch Laser-Stimuli induziert) verstärkte, während sich durch Capsaicin induzierter C-Faser-Schmerz verminderte (Tamura et al. 2004 a und b). Summers et al. zeigten 2004 die Verminderung von A δ - und C-Faser-Schmerz nach hochfrequenter rTMS mit einer Frequenz von 20Hz über dem Motorkortex. Die Schmerzschwelle von Kältereizen hatte nach der Magnetstimulation signifikant abgenommen (Summers et al. 2004). Bei einer Untersuchung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nahm unter Verwendung desselben Stimulati-

onsparadigmas sowohl die Schmerzwahrnehmung von Kältereizen (A δ - und C-Faser-Schmerz) als auch von Hitzereizen (C-Faser-Schmerz) ab (Johnson et al. 2006). Yoo et al. zeigten, dass sich 30 Minuten nach rTMS mit einer Frequenz von 10Hz die Schmerztoleranzschwelle für elektrisch induzierten A β - und A δ -Faser-Schmerz erhöhte (Yoo et al. 2006).

Auch bei der Untersuchung akuter Schmerzreize beschränkte man sich nicht nur auf die Stimulation des Motorkortex. Graff-Guerrero et al. untersuchten den Effekt von 1Hz rTMS über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), dem Motorkortex und dem Vertex auf die Schmerz- und Toleranzschwelle von Kälte- und Hitzereizen. Dabei zeigten sie, dass sich die Toleranzschwelle für Kälteschmerz erhöhte, wenn die rTMS über dem rechten DLPFC erfolgte (Graff-Guerrero et al. 2005).

Über die Wirkmechanismen, die die Magnetstimulation auslöst, wird noch diskutiert. Bildgebende Methoden führen allerdings zu ersten Erkenntnissen über den Einfluss der Magnetstimulation auf Hirnareale, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind. Durch die Magnetresonanztomographie (fMRI) konnte, während über- und unterschwelliger Magnetstimulation mit 3Hz über dem Motorkortex, die Aktivierung und Hemmung einiger kortikal und subkortikal gelegener Hirnregionen nachgewiesen werden (Bestmann et al. 2004). Zu diesen gehörten der somatosensorische und der motorische Kortex, der Inselkortex, der Thalamus, das Putamen und der Gyrus cinguli anterior (ACC). Eine SPECT-Untersuchung zeigte, dass der schmerzhemmende Effekt einer 1Hz rTMS des Motorkortex bei C-Faser-Schmerz mit der Aktivierung des ACC und der Inhibition des medialen präfrontalen Kortex (MPFC) positiv korrelierte (Tamura et al. 2004 a). In einer PET-Studie führte die direkte elektrische Stimulation des Motorkortex über implantierte Elektroden (MCS) unter anderem zur Zunahme des regionalen Blutflusses im Bereich des Thalamus, des Gyrus cinguli anterior (ACC), des Inselkortex und des oberen Hirnstamms, wobei vor allem die Veränderungen des ACC mit dem Ausmaß der Schmerzhemmung positiv korrelierte (García-Larrea et al. 1999). Einflüsse auf die Aktivität des Thalamus, auf die mediale Schmerzbahn unter Einbeziehung des ACC und die deszendierende Inhibition auf spinaler Ebene werden hauptsächlich für die Änderung der Schmerzmodulation verantwortlich gemacht (García-Larrea et al. 1999).

1.3 Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von fokaler, repetitiver, transkranieller Magnetstimulation (rTMS) auf akute A δ -Faser-Schmerzen, ausgelöst durch elektrische Stimuli bei gesunden Testpersonen, zu untersuchen. Ferner sollte geprüft werden, ob die rTMS dabei eine Wirkung auf das im Rückenmark absteigende Schmerzhemmsystem (deszendierende Inhibition) hat und so die Schmerzwahrnehmung auf spinaler Ebene beeinflussen kann.

Es gibt einige Studien, die sich bislang mit der Wirkung von rTMS auf Schmerzen befassten, wobei die meisten dieser Untersuchungen sich auf chronische, neuropathische Schmerzzustände bezogen. Dabei konnten bei der Untersuchung von chronischen Schmerzen bereits einige positive Erfolge erzielt werden. Über die größte Erfahrung verfügen Lefaucheur et al., die 2001 an einer Gruppe von Patienten einen schmerzlindernden Effekt der rTMS über dem Motorkortex beobachteten und dieses Ergebnis 2004 mit der bisher größten Probandenpopulation erneut verifizieren konnten (Lefaucheur et al. 2001 a und 2004). Der wesentlich kleinere Teil der durchgeführten Studien beschäftigt sich mit dem Einfluss der rTMS auf akute, experimentell induzierte Schmerzen. Zur Komplettierung des allgemeinen Verständnisses der zentralen Schmerzverarbeitung ist jedoch auch die Untersuchung von akutem Schmerz wichtig.

In den vorherigen Studien, sowohl zu chronischen als auch zu akuten Schmerzen, wurden zur Schmerzmessung meist visuelle Analogskalen (VAS), numerische Analogskalen (NAS) oder Fragebögen verwendet, die lediglich die subjektive Komponente der Schmerzbewertung erfassen. Wir zogen zusätzlich den nozizeptiven Flexorreflex (NFR) als objektives Bewertungskriterium hinzu.

Für die Beurteilung der rTMS-Wirkung berücksichtigten wir in dieser Studie die Messung der NFR-Schwelle und der Reflexantworten während der applizierten Schmerzreize, die Messung der subjektiven Schmerzschwelle sowie die Angaben über die Schmerzintensität und Schmerzaversivität anhand von zwei Analogskalen. Verglichen wurden die Ergebnisse mit einer Placebountersuchung.

Obwohl es schon einige vorangegangene Studien zum Thema „rTMS und Schmerz“ gab und bereits vielversprechende Ergebnisse verzeichnet werden konnten, scheinen die Wirkmechanismen und die effektivsten Stimulations-techniken noch nicht gefunden worden zu sein. Die angewandten Stimulations-

schemata in den bisherigen Studien variieren beträchtlich. Wir entschieden uns für unsere Untersuchung zur Magnetstimulation des dominanten Motorkortex, wobei wir das Stimulationsschema verwendeten, das bereits von Lefaucheur et al. (2001 a) für die Untersuchung chronischer Schmerzen genutzt wurde.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

Hauptfragestellungen:

1. Verändert sich die subjektive Schmerzwahrnehmung der Probanden nach rTMS und wenn ja, in welche Richtung?
2. Verändert sich die nozizeptive Reflexantwort nach repetitiver Magnetstimulation und wenn ja, wie sehen diese Veränderungen aus?
3. Gibt es eine Korrelation der möglichen Veränderungen aus den Punkten 1. und 2.?

Nebenfragestellungen:

4. Gibt es Placeboeffekte und wie groß sind diese?
5. Treten unerwartete oder unerwünschte Effekte auf?

2. Probanden und Methoden

Die Studie wurde prospektiv vom Mai 2005 bis zum Mai 2006 an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Die Beratung zur Studienplanung und Durchführung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie der Philipps-Universität Marburg. Das Ziel und die Methodik der Studie wurden vor ihrem Beginn im Studienprotokoll vereinbart. Für die Durchführung der Studie lag die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor.

2.1 Probanden

Gesunde Testpersonen wurden nach zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien als Probanden in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge in den Instituten der Marburger Universität. Insgesamt wurden dreizehn junge Erwachsene, sieben Frauen und sechs Männer, alle im Alter zwischen 20 und 25 Jahren, in die Studie eingeschlossen. Zwei der Probanden waren Linkshänder, alle anderen Rechtshänder. Alle Probanden wurden ausführlich über Sinn, Inhalt, Ablauf und mögliche gesundheitliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu ihrer Teilnahme an der Studie. Die Probanden wurden angewiesen, mindestens 24 Stunden vor den einzelnen Untersuchungstagen keine analgetischen oder zentral wirksamen Medikamente zu sich zu nehmen sowie keinen Alkohol zu trinken.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Alter zwischen 20 und 35 Jahren
- Vorliegen einer unterzeichneten schriftlichen Einwilligungserklärung des jeweiligen Probanden
- Ausreichendes Einsichtsvermögen, um den Inhalt der Studie und das Ausmaß der möglichen Wirkungen, auch in Bezug auf die eigene Person, nachzuvollziehen und den Versuchsablauf verstehen und einhalten zu können

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die unten angegebenen Kriterien wurden anhand eines Fragebogens ermittelt, der vor Beginn jeder einzelnen Sitzung von den Testpersonen auszufüllen war.

- Akute Schmerzen jeglichen Ursprungs zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Vorliegen chronischer Schmerzen jeglichen Ursprungs
- Vorliegen einer neurologischen, psychiatrischen oder anderweitigen Erkrankung, die eine Veränderung der Schmerzverarbeitung bewirken könnte (z.B. Multiple Sklerose, Depression, Diabetes mellitus, Gefäßkrankheiten)
- Erkrankung an Epilepsie
- Stattgehabte nicht-epileptische Krampfanfälle
- Einnahme von schmerzbeeinflussenden und zentral wirksamen Medikamenten
- Chronischer Alkohol- und Drogenmissbrauch
- Vorliegen einer Schlafstörung
- Vorliegen einer für den Probanden stark belastenden Situation zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Tragen eines Herzschrittmachers
- Metallimplantate im Kopf- und Halsbereich
- Tragen eines Cochlea-Implantats
- Stattgehabte Operationen am Gehirn (z.B. Craniotomie)
- Frühere Verletzungen des Schädelknochens (z.B. Schädel- Hirn- Traumata)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

2.1.3 Abbruchkriterien

Den Probanden war es möglich, jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszuscheiden.

Falls sich im Verlauf der Studie herausstellte, dass eine Testperson die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllte oder ein Fehler im Ablauf der Untersuchung auftrat, wurde diese Testperson nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

2.2 Methoden

2.2.1 Messtechniken und Geräte

2.2.1.1 Elektroneurographie des Nervus suralis

Unter Elektroneurographie versteht man die Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit eines peripheren Nervs. Sie dient klinisch vor allem des Ausschlusses oder der Lokalisation von Schäden peripherer Nerven, die die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) oder die Amplitude des abgeleiteten Nervenpotenzials vermindern (Delank und Gehlen 2004). In unserer Studie wurde der Nervus suralis elektroneurographisch untersucht. Der Nervus suralis ist ein rein sensibler Nerv, der sich aus einem Ast des Nervus peroneus und des Nervus tibialis zusammensetzt. Er zieht lateral von der Achillessehne hinter den Malleolus lateralis und um diesen herum zum seitlichen Fußrand (Kahle und Frotscher 2001). Dabei verläuft er direkt unter der Haut und eignet sich daher besonders zur elektrischen Stimulation.

Die Suralis-Neurographie wurde aus zwei Gründen durchgeführt. Zum einen, um den Nervus suralis an sich und die optimale Stelle in seinem Verlauf zu lokalisieren, die später während der Untersuchung zur Auslösung der Schmerzreize, der Schmerzschwellenbestimmung sowie zur Schwellenbestimmung des NFR stimuliert wurde. Zum anderen, um sensible Polyneuropathien bei den Probanden ausschließen zu können. Da die Testpersonen in dieser Studie Schmerzreizen ausgesetzt waren, deren Wahrnehmung und subjektive Bewertung dokumentiert wurden, musste vorab sichergestellt werden, dass das periphere Nervensystem intakt war. Bestimmt wurde die antidrome, sensible Nervenleitgeschwindigkeit, d.h. der Nervus suralis wurde proximal gereizt und die Reizantwort distal abgeleitet (Delank und Gehlen 2004).

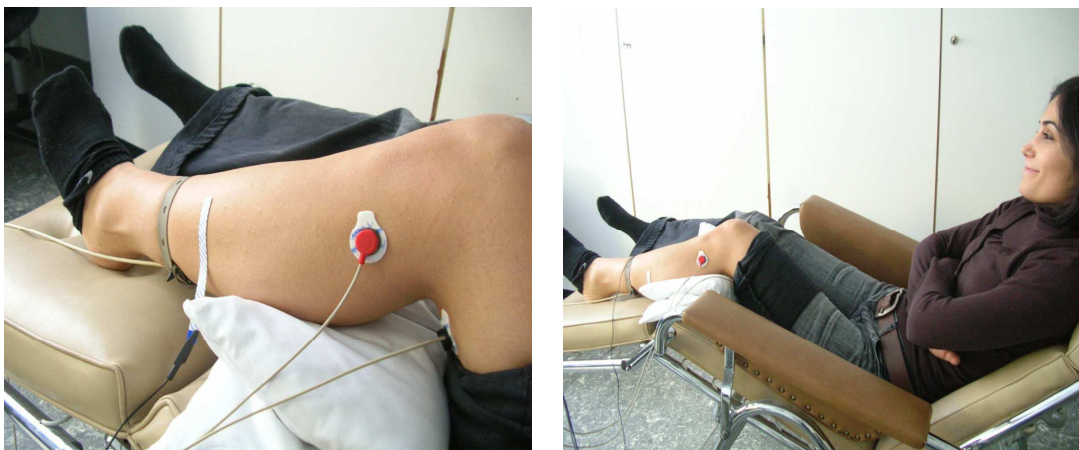
Die elektrophysiologischen Aufnahmen wurden mit einem Standard Elektrodiagnostik-Gerät (Viking IV D, VIASYS Healthcare, Dublin, Ohio, USA) und der zugehörigen Software durchgeführt. Zur Messung lagen die Probanden auf dem Bauch auf einer Liege. Die Untersuchung fand am Bein, kontralateral zur dominanten Hemisphäre, statt. Stimuliert wurde der Nerv dabei mittels zweier Oberflächenelektroden, die am unteren Drittel der Unterschenkelrückseite, oberhalb des Außenknöchels über dem subkutanen Verlauf des Nervs, positio-

niert waren, wobei sich die Kathode distal der Anode befand. Das Antwortsignal wurde über zwei weitere Oberflächenelektroden, die hinter dem lateralen Knöchel über dem submalleolären Verlauf des Nerven angebracht waren, abgeleitet. Die Erdung befand sich in der Mitte zwischen den Reiz- und Antwortelektroden. Zur Bestimmung der geeigneten Elektrodenposition wurde die Stromstärke langsam von 0mA auf ca. 5mA erhöht und dabei die Stimulationselektroden an der Unterschenkelrückseite in kleinen Schritten von innen nach außen bewegt, bis auf dem Monitor ein Antwortsignal sichtbar wurde und die Testperson über ein „prickelndes, ziehendes“ Gefühl berichtete, das bis in den kleinen Zeh ausstrahlte. An dieser Position wurde die Reizintensität um weitere 10mA erhöht und zwanzig Reizantwortsignale gemittelt aufgenommen. Die Position der stimulierenden Elektroden wurde anschließend markiert und die Distanz zu den ableitenden Elektroden gemessen. Die Nervenleitgeschwindigkeit errechnete die Computersoftware mit Hilfe der ausgemessenen Distanz zwischen Reiz- und Ableitelektroden und der gespeicherten Latenzzeit (Zeit zwischen Stimulation und Reizantwort). Zum Ausschluss sensibler Polyneuropathien musste die Nervenleitgeschwindigkeit mindestens 40m/s und die Amplitude des Reizpotenzials mindestens 5 μ V betragen. Bei Unterschreitung der Mindestnervenleitgeschwindigkeit wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.1.2 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Der nozizeptive Flexorreflex (NFR) ist, wie bereits in der Einleitung erwähnt, ein polysynaptischer, vor allem durch A δ -Fasern geleiteter Reflex, der sich an den oberen und unteren Extremitäten durch schmerzhafte, elektrische Reizung auslösen lässt. Dabei kommt es zu einer unwillkürlichen Muskelbewegung der jeweiligen Extremität. Die Bestimmung des NFR ist eine Methode zur Objektivierung der spinalen Nozizeption. Seine Schwelle korreliert bei gesunden Probanden positiv mit der subjektiven Schmerzschwelle. Die Messung des NFR an der unteren Extremität hat sich dabei durchgesetzt (Skljarevski und Ramadan 2002). In dieser Studie wurde der NFR, wie schon die Suralis-Neurographie, am Bein kontralateral zur dominanten Hemisphäre ausgelöst und untersucht. Für die elektrophysiologischen Aufnahmen verwendeten wir das Untersuchungsgerät samt Software, das bereits bei der Suralis-Neurographie verwen-

det wurde. Die einzelnen Stimulationsreize zur Auslösung des Reflexes bestanden aus einer Reizserie von 5 Rechteckimpulsen mit einer Dauer von jeweils 1ms bei einer Frequenz von 250Hz. Die Gesamtdauer eines solchen Reizes betrug 20ms. Laut Skljarevski und Ramadan eignen sich solche Stimuli am besten zur Aufnahme des NFR (Skljarevski und Ramadan 2002). Während der Reflexableitungen saßen die Probanden in einem bequemen Liegestuhl, die Beine waren dabei in einem Winkel von 130° gebeugt. Die Probanden wurden angewiesen, bei der Untersuchung möglichst ruhig liegen zu bleiben und die Beinmuskulatur zu entspannen. Oberflächen Elektroden zur Stimulation wurden an der Rückseite der Wade, genau an der zuvor bei der Suralis-Neurographie markierten Stelle, mit einem Gummiband fixiert. Die Kathode befand sich dabei proximal und die Anode distal. Zur Ableitung der Muskelantwort des NFR wurden Oberflächen Elektroden an der Rückseite des Oberschenkels über dem Caput breve des Musculus biceps femoris befestigt. Dabei wurden die Aufnahmeelektrode über dem Muskelbauch und die Referenzelektrode über dem Fibulaköpfchen, dem Sehnenansatzpunkt des Muskels, angebracht. Die Erdung wurde zwischen Stimulations- und Aufnahmeelektrode befestigt.



Abbildungen 8 a + b: Position der Elektroden zur Ableitung des NFR. Die elektrische Reizung des Nervus suralis erfolgt oberhalb des Außenknöchels. Die Stimulationselektroden sind mit Hilfe eines Gummibandes angebracht worden. Die Elektroden zur Reflexaufnahme befinden sich über dem Caput fibulae (rot) und dem Caput breve des Musculus biceps femoris (schwarz). Die Erdung befindet sich zwischen den stimulierenden und ableitenden Elektroden (blau-weißes Band).

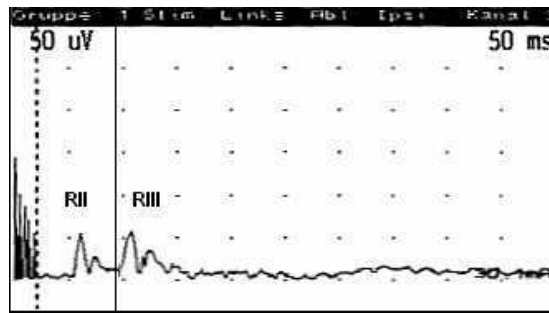


Abbildung 9: Darstellung einer Reflexantwort mit Aufteilung in RII- und RIII-Komponente. Nur die RIII-Komponente wurde bei der Bewertung des NFR berücksichtigt.

Drei Komponenten können bei der Aufnahme der Muskelantwort unterschieden werden:

1. Der taktile Reflex (RII-Antwort nach Lloyd) mit einer kurzen Latenz von 40-70ms, der schon bei schmerzloser Stimulation ausgelöst und als kribbelndes Gefühl wahrgenommen wird.
2. Der NFR (RIII-Antwort nach Lloyd) mit einer längeren Latenz von 90-130ms, der bei schmerzhafter Stimulation ausgelöst wird und zu einer Rückzugsbewegung der Extremität führt.
3. Schließlich unwillkürliche Muskelreaktionen (Schreckbewegungen), die erst nach einem Intervall von über 150ms auftreten (Skljarevski und Ramadan 2002).

Da nur die sogenannte RIII-Antwort die Erregung von Nozizeptoren widerspiegelt und somit für diese Studie relevant war, bewerteten wir ausschließlich Antwortpotenziale in einem Zeitfenster von 90-130ms mit einer Mindestamplitude von $40\mu\text{V}$. Diese $40\mu\text{V}$ entsprachen 150% der Grundlinienschwankungen (Baselineschwankungen). So sollten Fehlinterpretationen bei stärkeren Bewegungen der Grundlinie ausgeschlossen werden.

Bestimmung der NFR-Schwelle

Zur Bestimmung der Reflexschwelle des NFR wurde die Staircase-Methode nach Levitt verwendet (Levitt 1971). Von 3mA als Ausgangswert wurde die Reizstärke jeweils in 3mA-Stufen erhöht. Sobald der nozizeptive Flexorreflex auftrat, wurde die Reizstärke wieder erniedrigt, diesmal jeweils um 2mA, bis die Reflexantwort erlosch.

Die Stromstärke wurde nun noch zweimal jeweils in 1mA-Schritten erhöht, bis der NFR sichtbar wurde, und dann erniedrigt, bis der Reflex nicht mehr nachweisbar war. Die drei Stromstärken, bei denen der Reflex zum ersten Mal auftrat, und die drei Stromstärken, bei denen der Reflex das erste Mal nicht mehr ausgelöst werden konnte, wurden addiert und ergaben gemittelt die Schwelle des nozizeptiven Reflexes.

Um eine Habituation zu vermeiden, betrugen die Zeitintervalle zwischen den einzelnen elektrischen Reizen 10 bis 15 Sekunden (Sandrini et al. 1993).

Auswertung des NFR bei 1,3facher Reflexschwelle

Im Rahmen dieser Studie wurden zusätzlich zur Bestimmung der NFR-Schwelle vor und nach der Magnetstimulation sieben überschwellige Schmerzreize ausgelöst. Die durch die sieben Stromimpulse ausgelösten Reflexantworten wurden jeweils aufgenommen und gemittelt. Um brauchbare Reflexantworten für die Auswertung des NFR zu sichern, wurde eine Reizstärke ausgewählt, die dem 1,3fachen der Reflexschwelle entsprach.

Die Bewertung des gemittelten NFR erfolgte anhand dieser Kriterien:

1. Fläche des Reflexes;
2. Latenz und
3. Amplitude der Reflexantwort.

Zur genormten Berechnung wurden bei Beginn und 100ms nach Erscheinen des Reflexsignals mit Hilfe der Computer-Software zwei Markierungen platziert und in diesem Zeitfenster die Fläche unter der Reflexkurve berechnet. Die Latenz und die Amplitude des Reflexes wurden ebenfalls durch Markierung mit Hilfe der Computer-Software bestimmt.

2.2.1.3 Subjektive Schmerzmessung

Bestimmung der Schmerzschwelle

Die Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle erfolgte wie bereits die Bestimmung der NFR-Schwelle unter Verwendung der Staircase-Methode nach Levitt. Beginnend bei einer Reizstärke von 3mA erhöhte man die Stromstärke jeweils um weitere 3mA, bis der Proband den Stimulus als schmerzhaft empfand. Danach wurde die Stromstärke in 2mA-Schritten gesenkt, bis der Reiz für den Probanden nicht mehr schmerzhaft war. Von nun an wurde die Stromstär-

ke zweimal in 1mA-Schritten erhöht und erniedrigt, jeweils bis zum Erreichen der ersten Schmerzwahrnehmung und anschließend bis zum Erlöschen der Schmerzempfindung. Die Abstände zwischen den einzelnen Stimuli betrugen wieder 10 bis 15 Sekunden. Die Schmerzschwelle entsprach dem Mittelwert aus den drei Stromstärken zu Beginn der Schmerzhaftigkeit und den drei Stromstärken, die nicht mehr zu einer schmerzhaften Empfindung führten.

Visuelle Analogskalen (VAS)

Eine visuelle Analogskala (VAS) ist eine Skala zur Messung vor allem subjektiver Einstellungen. Sie wird häufig in der Schmerzforschung eingesetzt. Es handelt sich dabei meistens um eine horizontale Linie, deren Endpunkte extreme Zustände einer Dimension beschreiben, z.B. kein Schmerz - unerträglicher Schmerz. Solche Skalen erleichtern Testpersonen die Einordnung einer Empfindung. In dieser Studie wurden die Schmerzreize mit Hilfe zweier solcher Analogskalen von den Probanden bewertet.

1. VAS für die Schmerzstärke/Intensität:

Den Probanden wurde eine Linie gezeigt, deren vorderes Ende mit einer 0 und „kein Schmerz“ und deren hinteres Ende mit 100 und „stärkster Schmerz“ beschriftet war.

2. VAS für die Unangenehmheit/Aversivität des Schmerzes:

Die beiden Enden dieser Analogskala waren einmal mit 0 und „nicht unangenehm“ und mit 100 und „extrem unangenehmer Schmerz“ beschriftet.

Im Laufe unserer Untersuchung erfolgten jeweils vor und nach der Magnetstimulation bzw. Placebostimulation sieben Schmerzreize mit einer Stromstärke des 1,3fachen der persönlichen Reflexschwelle, die sowohl zur Auswertung des NFR als auch zur Bewertung der subjektiven Schmerzwahrnehmung verwendet wurden. Die Probanden bekamen die Anweisung, jeden einzelnen der sieben Reize nach ihrer subjektiven Empfindung zu bewerten, beginnend mit der Schmerzstärke des Reizes und abschließend mit seiner Unangenehmheit. Sie sollten dabei auf den Punkt der Skala deuten und die Zahl zwischen 0 und 100 nennen, die ihrer Schmerzwahrnehmung entsprach.

Die einzelnen VAS-Bewertungen innerhalb einer Reizserie, bestehend aus sieben Stimuli, wurden anschließend gemittelt.

Da der Begriff „Unangenehmheit des Schmerzes“ für die Probanden schwerer nachzuvollziehen war als der Begriff „Schmerzstärke“, erfolgte die Instruktion zur Anwendung der beiden Skalen anhand eines Beispiels: Den Probanden wurde erzählt, die Intensität des Schmerzes könne man mit Musik im Radio vergleichen, wobei laute Geräusche eine hohe und leise Geräusche eine niedrige Intensität/Stärke besäßen. Die Aversivität/Unangenehmheit ist, vom selben Beispiel ausgehend, ein Zusammenspiel von Lautstärke und Genre der Musik (z.B. Klassik, Rock/Pop oder Schlager). Während die Lieblingsmusik auch bei starker Lautstärke noch als angenehm empfunden würde, wäre die Musik, die man nicht mag, bei derselben Lautstärke bereits unangenehm.

2.2.1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nicht-invasive, schmerzfreie Methode, um motorisch evozierte Potenziale (MEP) auszulösen. Evozierte Potenziale werden in der Neurologie hauptsächlich dazu verwendet, den Funktionszustand leitender Strukturen im peripheren und zentralen Nervensystem klinisch zu überprüfen (Delank und Gehlen 2004). Bei den motorisch evozierten Potenzialen wird der Motorkortex gereizt und die Reizantwort über der zugehörigen Muskulatur elektromyographisch abgeleitet. Durch diese Methode kann man nicht nur die Intaktheit leitender Bahnen zwischen zentralem und peripherem Nervensystem überprüfen, sondern auch eine „Landkarte“ des Motorkortex erstellen, d.h. für einzelne Muskelgruppen das dazugehörige Kortexareal lokalisieren.

In dieser Studie wurde mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation das Handkortexareal der dominanten Hemisphäre lokalisiert. Dazu wurden motorisch evozierte Potenziale (MEP) der Handmuskulatur, genauer des Musculus abductor digiti minimi (ADM) der kontralateralen Hand, abgeleitet. Ableitende Elektroden wurden über dem ADM angebracht, die aktive Elektrode über dem Muskelbauch an der Handaußenkante und die Referenzelektrode über dem Sehnenansatz des Muskels am proximalen Interphalangealgelenk des 5. Fingers.

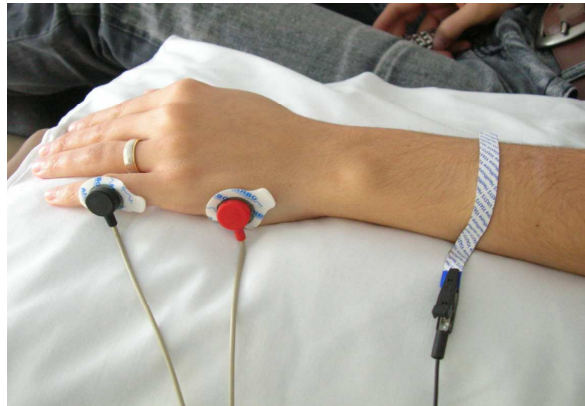


Abbildung 10: Position der Elektroden zur Bestimmung eines motorisch evozierten Postenzials (MEP) des Musculus abductor digiti minimi. Die Elektroden zur Ableitung des motorischen Potenzials befinden sich am proximalen Interphalangealgelenk des 5. Fingers (schwarz) und über dem Muskelbauch des ADM an der Handaußenkante (rot). Die Erdung befindet sich proximal der ableitenden Elektroden.

Die evozierten Potenziale des Abductor digiti minimi wurden unter Ruhebedingungen („rest“), d.h. bei Entspannung des Muskels, abgeleitet. Für die Magnetstimulation verwendeten wir eine fokale „head-shaped“ 8er Spule (MC-B70) mit einem äußeren Durchmesser von 50mm, die mit einem MagPro-Stimulator von Medtronic (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Dänemark) verbunden wurde. Die Probanden saßen während der Stimulation in ihrem bequemen Liegestuhl in der gleichen Position wie schon zur Bestimmung des NFR. Ihr Kopf wurde dabei mit einem stützenden Nackenkissen aus Schaumstoff fixiert. So musste der Proband den Kopf nicht die ganze Zeit über in einer für ihn unbequemen Lage halten. Bewegungen wurden dadurch minimiert. Während der Stimulation zeigte der Spulengriff immer nach dorsal, in einem Winkel von 45° zur Parasagittalebene. Dadurch bewegte sich der durch die TMS im Gehirn induzierte Stromfluss von posterior nach anterior und senkrecht zur Linie des zentralen Sulcus. Die Erregung des Kortex ist hierdurch am effektivsten (Brasil-Neto et al. 1992 b; Mills et al. 1992).



Abbildungen 11 a + b: Über dem Handareal des Motorkortex positionierte Spule zur Bestimmung der Ruheschwelle des Musculus abductor digiti minimi (ADM) und zur rTMS-Behandlung. Während der rTMS-Behandlung wurde die Spule mit Hilfe eines Stativs fixiert (siehe rechtes Bild).

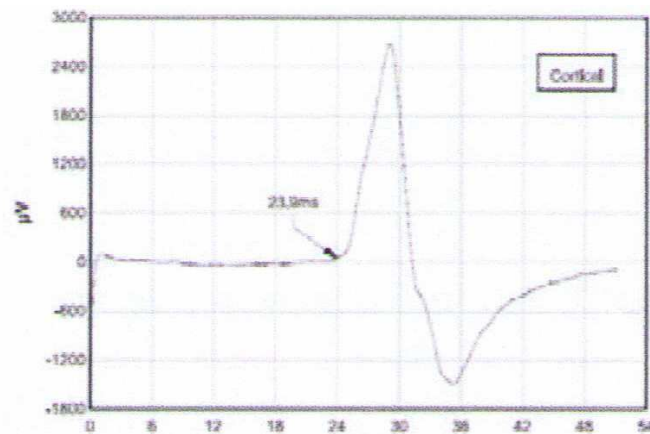


Abbildung 12: Muskelantwortpotenzial des Musculus abductor digiti minimi (ADM) nach Stimulation des Motorkortex.

Positionierung der Spule

Zur Bestimmung des exakten Stimulationsortes wurde die Magnetspule flach auf die Schädeldecke der dominanten Hemisphäre und in die Nähe des Kortexareals aufgelegt, das die kleinen Handmuskeln, also auch den Musculus abductor digiti minimi, repräsentiert. Der Motorkortex ist somatotopisch aufgebaut und das Areal der Handmuskulatur liegt parietotemporal, einige Zentimeter oberhalb der Ohrmuschel. Von hier aus wurden einzelne Testreize mit einer Stimulusintensität von 50-60% des maximalen Outputs der Magnetspule ausgelöst. Ein zeitlicher Abstand von mindestens 3 Sekunden zwischen den einzelnen Magnetimpulsen musste eingehalten werden, um die Repolarisation der Kortexzellen zu gewährleisten. Die Spule wurde in etwa 0,5cm-Schritten auf

der Kopfhaut bewegt. Die Stelle, an der sich das motorisch evozierte Potenzial des Musculus abductor digiti minimi mit der größten Amplitude, mindestens aber 1-1,5mV, auslösen ließ, wurde als geeigneter Stimulationsort festgelegt und markiert. So konnte die Spule jederzeit repositioniert werden.

Bestimmung der motorischen Ruheschwelle des ADM

Für die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle wurde die Magnetspule an der zuvor markierten Stelle platziert und, beginnend bei einer Reizintensität von 50-60% des maximalen Outputs der Magnetspule, einzelne Stimuli abgegeben. Die Stärke der Stimuli wurde in 1%-Schritten so lange gesenkt, bis die Reizantworten denen der Schwellendefinition entsprachen. Die Ruheschwelle wurde definiert als die niedrigste Stimulusintensität, bei der noch 5 von 10 MEPs mit einer Mindestamplitude von 50µV (peak-to-peak) ausgelöst werden konnten. Die einzelnen Testreize erfolgten, wie oben beschrieben, in einem Abstand von mindestens 3 Sekunden.

Zur Sicherheit der Probanden erfolgte der Ausschluss aus der Studie, wenn die Ruhemotorschwelle bei Reizintensitäten oberhalb von 60% des maximalen Outputs der Magnetspule lag.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Die rTMS ist eine Stimulationsvariante, bei der mehr als zwei Reize mit einem konstanten Interstimulusintervall abgegeben werden. Bei einer Frequenz kleiner gleich 1Hz spricht man von niedrigfrequenter rTMS, bei einer Frequenz größer als 1Hz von hochfrequenter rTMS (Brandt et al. 1997; Wassermann 1998).

Die rTMS erfolgte an der zuvor markierten Stelle über dem Handkortex der dominanten Hemisphäre. Es wurde dieselbe Spule wie schon bei der Bestimmung der Ruhemotorschwelle verwendet. Für die Konfiguration der repetitiven Impulse sorgte die Magtrig-Software, die mit Spule und Aggregator verbunden war. Das angewandte Stimulationsschema wurde bereits vor Beginn der Studie festgelegt. Die rTMS sollte 20 Minuten lang mit einer Frequenz von 10Hz und einer Impulsintensität von 80% der individuellen Ruhemotorschwelle appliziert werden. Dabei wurde jede Minute, für eine Dauer von 5 Sekunden, eine Reizserie von 50 Impulsen freigesetzt, insgesamt also 1000 Magnetimpulse. Das

reizfreie Intervall betrug 55 Sekunden. Während der repetitiven Stimulation wurde die Spule mittels eines mehrgliedrigen Haltearms am Kopf des Probanden in der gewünschten Position fixiert und musste so nicht die ganze Zeit über vom Untersucher gehalten werden. Die korrekte Position der Spule wurde in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Probanden wurden angewiesen, während der Stimulation wach, aber entspannt in ihrem Sessel liegen zu bleiben und nicht zu reden. Mentale Aktivierung und Bewegungen, wie z.B. beim Reden oder beim Zusammenpressen der Zähne, können faszinierend (z.B. Erniedrigung der motorischen Schwelle) auf den Kortex wirken (Boroojerdi et al. 2000; Izumi et al. 1995; Muellbacher et al. 2000). Schlaf dagegen könnte sowohl erregende als auch hemmende Effekte haben (Brasil-Neto et al. 1992 a, Hess et al. 1987).

Da bei jedem induzierten Magnetimpuls Wärme entsteht, erhitzt sich die Magnetspule während der 20minütigen repetitiven Reizung stark und würde bei Erreichen einer bestimmten Temperatur einfach aussetzen. Deshalb wurde die Spule während der Stimulation mit einem aufgelegten Coolpack gekühlt, um unerwünschte Unterbrechungen der Stimulation zu vermeiden.

Die Placebo-Spule

Eine Nachbildung der Magnetspule, die selbst keine Magnetimpulse erzeugen konnte, diente als Placebo. Diese Sham-Spule, die ebenfalls einen Außendurchmesser von 5cm (MC-P-B70) hatte und der eigentlichen TMS-Spule bis auf ein etwas höheres Gewicht glich, konnte dieselben klickenden Geräusche erzeugen, die normalerweise bei der Auslösung der Magnetimpulse entstehen. Sie wurde wie die wahre Magnetspule mit dem Generator von Medtronic und der Magtrig-Software verbunden, so dass auch die Sham-Stimulation nach dem gleichen Stimulationsparadigma (10Hz über 5s, Interstimulusintervall von 55s, Untersuchungsdauer von 20min) wie die Verum-Stimulation erfolgen konnte. Auf diese Weise wurde die 20minütige Magnetstimulation mit der Sham-Spule imitiert. Der Wechsel der Spulen erfolgte außerhalb des Blickfeldes der Probanden, deren Kopf während der Untersuchung durch das Schaumstoffkissen fixiert war. Trotzdem ließ es sich nicht vollständig vermeiden, dass der Austausch der Spulen bemerkt wurde. Daher erklärten wir den Probanden direkt zu

2. Probanden und Methoden

Beginn der Untersuchungen, der Versuch würde mit zwei verschiedenen Spulen unterschiedlicher Wirkung durchgeführt, um die Effekte zu vergleichen.



Abbildungen 13 a + b: 8er Verum-Spule (jeweils links im Bild) und Sham-Spule (jeweils rechts) im Vergleich.

2.2.2 Definition der Testvariablen

Folgende Variablen, die an jedem Versuchstag gemessen wurden und zur Beurteilung der Teilnahmebedingungen sowie zur Auswertung der Untersuchung dienen sollten, wurden vor Beginn der Studie festgelegt:

1. Suralis-Neurographie:
Nervenleitgeschwindigkeit NLG; Amplitude, Latenz und die Fläche des Antwortsignals.
2. Nozizeptiver Flexorreflex:
Reflexschwelle, gemittelte Amplitude, Latenz und Fläche des NFR bei überschwelliger Reizung jeweils vor und nach der Magnetstimulation.
3. Subjektive Schmerzmessung:
Schmerzschwelle, gemittelte VAS-Bewertungen über Schmerzintensität und Schmerzaversivität der elektischen Stimuli jeweils vor und nach der Magnetstimulation.
4. Transkranielle Magnetstimulation:
Ruhemotorschwelle der TMS.

2.2.3 Versuchsdurchführung

Die Untersuchung der Testpersonen fand in einem ruhigen Raum bei konstanter Innentemperatur von $23^{\circ} \pm 2^{\circ}$ statt. Die Untersuchung begann nachmittags zwischen 16 und 18 Uhr, um Einflüsse der Tagesrhythmik zu vermeiden.

Die Probanden saßen während der Untersuchungen entspannt in einem bequemen Liegestuhl, die Beine in einem Winkel von 130° gebeugt.

Alle Probanden wurden zu Beginn eines jeden Versuchstages aufgeklärt und dabei auch über Ablauf und Reihenfolge der einzelnen Untersuchungen unterrichtet.

Jeder Proband nahm an zwei Versuchstagen teil, jeweils unter den Konditionen „Verum“ (Stimulation mit der richtigen Magnetspule) und „Sham“ (Stimulation mit der Placebo-Spule). Die zwei Untersuchungstage lagen mindestens zwei Wochen auseinander, um eventuelle Hangover-Effekte zu vermeiden. Die Reihenfolge der Untersuchungen wurde für die einzelnen Testpersonen randomi-

siert vor Untersuchungsbeginn festgelegt, wobei die Probanden nicht wussten, ob die Verum- oder Sham-Stimulation stattfand (einfache Verblindung).

Jeder Untersuchungstag verlief standardisiert nach demselben Versuchsprotokoll ab. Es erfolgten in dieser Reihenfolge die Aufklärung des Probanden, die Suralis-Neurographie zur Lokalisation des Nervs, die Bestimmung der geeigneten Spulenposition zur späteren Magnetstimulation, die Bestimmung der Ruhemotorschwelle des ADM sowie die Bestimmung der NFR- und Schmerzschwelle durch Reizung des Nervus suralis. Bereits nach Messung der Ruhemotorschwelle wurde die für den Versuchstag vorgesehene Spule (Verum oder Sham) dauerhaft am Kopf des Probanden angebracht, um den weiteren Versuchsablauf nicht zu stören. Zwei Schmerzreize wurden nun als Probestimuli vor der eigentlichen Schmerzmessung ausgelöst, um den Umgang mit den VAS zur Schmerzbewertung zu erlernen. Einer dieser Testreize erfolgte mit der Intensität der errechneten Schmerzschwelle, der andere lag in Höhe der NFR-Schwelle der jeweiligen Testperson. Danach folgten sieben elektrische Reize des Nervus suralis mit einer Intensität, die dem 1,3fachen der individuellen NFR-Schwelle entsprach. Jeder dieser Reize wurde anhand der visuellen Analogskalen jeweils nach Schmerzstärke und Unangenehmheit bewertet und die einzelnen Reflexantworten gemittelt aufgenommen. Schließlich erfolgte die 20minütige Magnetstimulation, entweder als Verum- (10Hz, 80% der Ruhemotorschwelle) oder als Sham-Variante. Direkt im Anschluss der Magnetstimulation wurden erneut 7 elektrische Reize über dem Nervus suralis zur subjektiven Bewertung und zur Reflexaufnahme ausgelöst. Zum Abschluss wurden nach einer 10minütigen Pause ein zweites Mal die NFR- und Schmerzschwelle des Probanden bestimmt.

Ein Versuch dauerte ca. 90 Minuten. Die ermittelten Messwerte wurden nach Abschluss der Studie ausgewertet.

2.2.4 Sicherheitsaspekte der Untersuchung

2.2.4.1 Sicherheitsaspekte der TMS

Wie bereits in der Einführung beschrieben, ist es möglich, dass die transkranielle Magnetstimulation, vor allem die hochfrequente rTMS, Krampfanfälle auslösen kann.

Allerdings nahmen an dieser Studie ausschließlich gesunde, junge Probanden teil, auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf.

Unser Stimulationsschema entsprach den Sicherheitskriterien zur Anfallsvermeidung nach Wassermann et al. (1996 b). Für das in dieser Studie angewandte Stimulationsschema sind in der Literatur bislang keine epileptischen Anfälle beschrieben.

Zur Sicherheit sollten Probanden mit einer Ruhemotorschwelle größer als 60% des maximalen Outputs der Magnetspule aus der Studie ausgeschlossen werden.

Zusätzlich wird von weiteren unerwünschten Wirkungen der rTMS, wie dem Auftreten von Kopfschmerzen oder Stimmungsschwankungen, in der Literatur berichtet. Diese sind allerdings nur von vorübergehender Natur.

Die TMS kann außerdem magnetisches Material beschädigen (z.B. die Magnetstreifen von Kreditkarten). Deshalb wurden die Probanden darauf hingewiesen, keine EC- oder Kreditkarten während der Untersuchung am Körper zu tragen.

2.2.4.2 Sicherheitsaspekte der elektrischen Reizung des Nervus suralis

Neben der Induktion von magnetischen Impulsen wurden bei den Testpersonen auch elektrische Reize ausgelöst. Diese elektrischen Stimuli erfolgten allerdings nur lokal und konnten nicht zu Verletzungen der intakten Haut oder weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Lediglich eine kurz anhaltende, lokale Überempfindlichkeit ist möglich. Zur Sicherheit der Probanden war die Software des Gerätes für Elektrodiagnostik mit einer Sperre versehen, die die Auslösung elektrischer Stimuli nur bis zu einer Stärke von maximal 40mA erlaubte.

Die Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen und unerwünschten Effekte erfolgten zu Beginn eines jeden Versuchstages.

2.2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte unter Verwendung des SPSS (statistical package for social science, version 12).

Für die beiden Gruppen „Verum rTMS“ und „Sham rTMS“ wurden zunächst die Mittelwerte der NFR- und Schmerzschwelle, die Latenz, Amplitude und Fläche unter der Kurve der NFR-Antwort sowie die gemittelten Schmerzbewertungen anhand der VAS für Schmerzintensität und Aversivität bestimmt, alles jeweils vor und nach der jeweiligen Stimulationsvariante. Diese statistischen Basiswerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die gemittelten Ausgangswerte (Baseline) der VAS-Scores, d.h. die VAS-Bewertungen vor der jeweiligen Stimulation, unterschieden sich für die beiden Gruppen Verum und Sham. Um die Baseline-Unterschiede auszugleichen, wurden die Differenzen der gemittelten VAS-Bewertungen vor und nach der Stimulation für Verum und Sham gebildet und diese miteinander verglichen.

Mit Hilfe einer bifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) wurden die Effekte des Innersubjektfaktors „Behandlung_(Verum, Sham)“ und des Zwischensubjektfaktors „Reihenfolge der Behandlung_(Verum oder Sham zuerst)“ auf die Schwellen (NFR- und Schmerzschwelle) und die überschwelligen Messwerte (Amplitude, Latenz und Fläche des NFR, VAS-Intensität und VAS-Aversivität) untersucht. Ergab die Analyse mit ANOVA signifikante Resultate, wurde auf diese der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

13 gesunde Versuchspersonen nahmen an der Studie teil. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Versuche und zur Auswertung ihrer anonymisierten Daten. Eine Probandin musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da es bei der Bestimmung der Ruhemotorschwelle zu einer Fehlmessung gekommen war und die anschließende repetitive Magnetstimulation deutlich überschwellig erfolgte. Die Messwerte ihrer Untersuchungen flossen nicht in die Ergebnisanalyse der Studie ein. Das Studienkollektiv setzte sich also aus 6 weiblichen und 6 männlichen Probanden zwischen 20 und 25 Jahren ($MW\ 22.3 \pm 1.4$) zusammen. 10 Probanden waren Rechtshänder und zwei (beide weiblich) Linkshänder.

Tabelle 2: Studienkollektiv, Geschlecht, Alter, Händigkeit und Messreihenfolge.

Proband	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Reihenfolge der Messung
1	w	23	l	Verum-Sham
2	m	24	r	Verum-Sham
3	w	21	r	Verum-Sham
4	w	21	r	Sham-Verum
5	w	21	l	Sham-Verum
6	m	22	r	Sham-Verum
7	m	20	r	Verum-Sham
8	w	23	r	Verum-Sham
9	w	24	r	Verum-Sham
10	m	23	r	Sham-Verum
11	m	23	r	Sham-Verum
12	m	20	r	Sham-Verum

3.2 Deskriptive Statistik

3.2.1 Neurographie des Nervus Suralis

Die mittlere Nervenleitgeschwindigkeit der Probanden lag bei 53,2m/s ($\pm 7,2$ m/s), die mittlere Amplitude der gemessenen Potenziale lag bei 36,2 μ V ($\pm 13,8\mu$ V) und die mittlere Fläche unter der Kurve lag bei 22,1 μ Vms ($\pm 7,9\mu$ Vms).

3.2.2 Ruhemotorschwelle der TMS

Die mittlere Ruhemotorschwelle des M. abductor digiti minimi für die Sitzungen mit Verum rTMS war 32% ($\pm 7\%$) des maximalen Outputs. Bei den Sitzungen mit Sham rTMS war die mittlere Ruhemotorschwelle 36% ($\pm 8\%$) des maximalen Outputs (Wilcoxon-Test; $Z = -2.044$; $P = 0.041$). Das bedeutet, die mittlere Stimulationsstärke (80% der RMT) lag für die Verum rTMS bei 25% ($\pm 5\%$) und für die Sham rTMS bei 29% ($\pm 7\%$).

3.3 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die Schmerzschwelle

In der Gruppe Verum rTMS lag die mittlere Schmerzschwelle bei 11,4mA ($\pm 4,8$ mA) vor und bei 11,6mA ($\pm 3,9$ mA) nach der rTMS.

In der Gruppe Sham rTMS betrug die mittlere Schmerzschwelle 11,8mA ($\pm 5,4$ mA) vor der Sham-Stimulation und 11,9mA ($\pm 6,5$ mA) danach.

Weder die Art der Stimulation „Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 0,01$; $p = 0,910$) noch die „Reihenfolge der Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 0,18$; $p = 0,681$) hatten einen signifikanten Effekt auf die Schmerzschwelle.

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Schmerzschwelle in mA vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.

	Verum rTMS	Sham rTMS
vor rTMS	11,4±4,8	11,8±5,4
nach rTMS	11,6±3,9	11,9±6,5

Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA für die Effekte „Behandlung“ und „Reihenfolge der Behandlung“ (basierend auf der Differenz der Werte vor und nach der Behandlung) für die Schmerzschwelle.

	F _(dF)	P
Behandlung	0,01 _(1,10)	0,91
Behandlungsreihenfolge	0,18 _(1,10)	0,681

Die Angaben erfolgen in Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse sind mit einem * markiert.

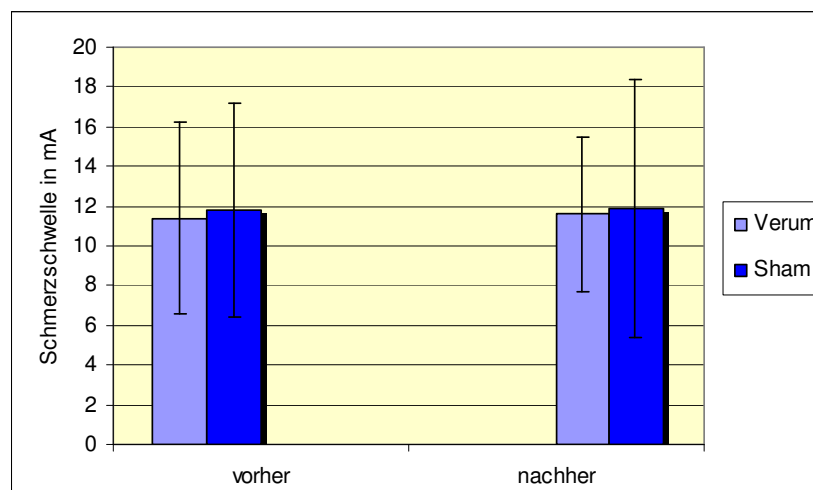


Abbildung 14: Schmerzschwelle jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die Schmerzschwelle wird als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.4 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die Reflexschwelle des NFR

Die mittlere NFR-Schwelle betrug 19,1mA (± 7,9mA) vor und 17,0mA (± 7,9mA) nach der Verum rTMS. An den Versuchstagen der Placebo-Stimulation lag die mittlere Reflexschwelle bei 19,7mA (± 7,0mA) vor und bei 20,8mA (± 8,9mA) nach der Sham rTMS.

3. Ergebnisse

Die Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) ergab keinen signifikanten Effekt für den Innersubjektfaktor „Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 2,05$; $p = 0,183$) und den Zwischensubjektfaktor „Reihenfolge der Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 0,63$; $p = 0,447$) in Bezug auf die Reflexschwelle des NFR.

Tabelle 5: Schwelle des NFR in mA vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.

	Verum rTMS	Sham rTMS
vor rTMS	19,1±7,9	19,7±7,0
nach rTMS	17,0±7,9	20,8±8,9

Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA für die Effekte „Behandlung“ und „Reihenfolge der Behandlung“ (basierend auf der Differenz der Werte vor und nach der Behandlung) für die Reflexschwelle.

	$F_{(dF)}$	P
Behandlung	2,05 _(1,10)	0,183
Behandlungs- reihenfolge	0,63 _(1,10)	0,447

Die Angaben erfolgen in Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse sind mit einem * markiert.

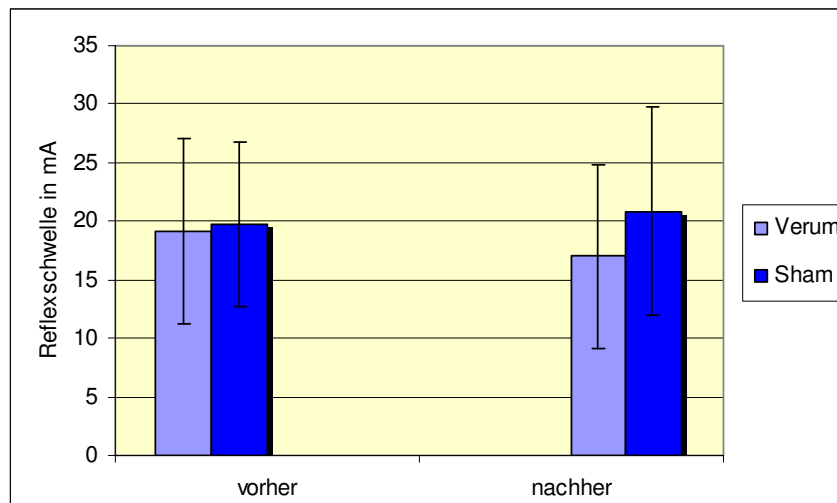


Abbildung 15: Reflexschwelle jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die Reflexschwelle wird als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.5 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die überschwellige Reflexmessung

An jedem Versuchstag wurden 2 Reizserien bestehend aus jeweils 7 überschwelligen Schmerzreizen ausgelöst, immer eine Reizserie vor und eine nach der vorgesehenen Stimulationsvariante. Die einzelnen Reflexantworten jeder Reizserie wurden gemittelt und nach Latenz, Amplitude und Fläche ausgewertet.

Für die Gruppe Verum rTMS ergaben sich eine Latenz des nozizeptiven Reflexes von 91,2ms ($\pm 13,8$ ms) vor der rTMS und 94,9ms ($\pm 16,5$ ms) danach, eine Amplitude von 40,7 μ V ($\pm 18,6\mu$ V) vor und 39,7 μ V ($\pm 17,7\mu$ V) nach rTMS und eine Fläche von 1208,7 μ Vms ($\pm 911,2\mu$ Vms) vorher und von 1304,8 μ Vms ($\pm 1091,2\mu$ Vms) nachher.

Bei der Gruppe Sham rTMS lag die Latenz bei 96,8ms ($\pm 16,8$ ms) vorher und bei 97,4ms ($\pm 15,4$ ms) nachher, die Amplitude bei 39,8 μ V ($\pm 18,9\mu$ V) vor Sham rTMS und 44,6 μ V ($\pm 29,0\mu$ V) danach und die Fläche betrug 936,4 μ Vms ($\pm 399,9\mu$ Vms) vorher und 1119,2 μ Vms ($\pm 879,4\mu$ Vms) nachher.

Dabei ergab die Varianzanalyse weder für die Latenz noch die Amplitude oder die Fläche einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Art der Stimulation oder deren Reihenfolge.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Latenz, Amplitude und Fläche unter der Kurve des NFR während der überschwelligen Messungen (1,3 x NFR) vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.

	Verum rTMS	Sham rTMS
Latenz des NFR in ms		
vor rTMS	91,2±13,8	96,8±16,8
nach rTMS	94,9±16,5	97,4±15,4
Amplitude des NFR in µV		
vor rTMS	40,7±18,6	39,8±18,9
nach rTMS	39,7±17,7	44,6±29,0
Integral des NFR in µVms		
vor rTMS	1208,7±911,2	936,4±399,9
nach rTMS	1304,8±1091,2	1119,2±879,4

Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA für die Effekte „Behandlung“ und „Reihenfolge der Behandlung“ (basierend auf der Differenz der Werte vor und nach der Behandlung) für Latenz, Amplitude und Fläche des NFR.

	F _(dF)	P
Latenz des NFR		
Behandlung	1,07 _(1,10)	0,336
Behandlungsreihenfolge	2,05 _(1,10)	0,196
Amplitude des NFR		
Behandlung	0,81 _(1,10)	0,399
Behandlungsreihenfolge	1,14 _(1,10)	0,321
Integral des NFR		
Behandlung	0,45 _(1,10)	0,524
Behandlungsreihenfolge	2,15 _(1,10)	0,186

Die Angaben erfolgen in Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse sind mit einem * markiert.

3. Ergebnisse

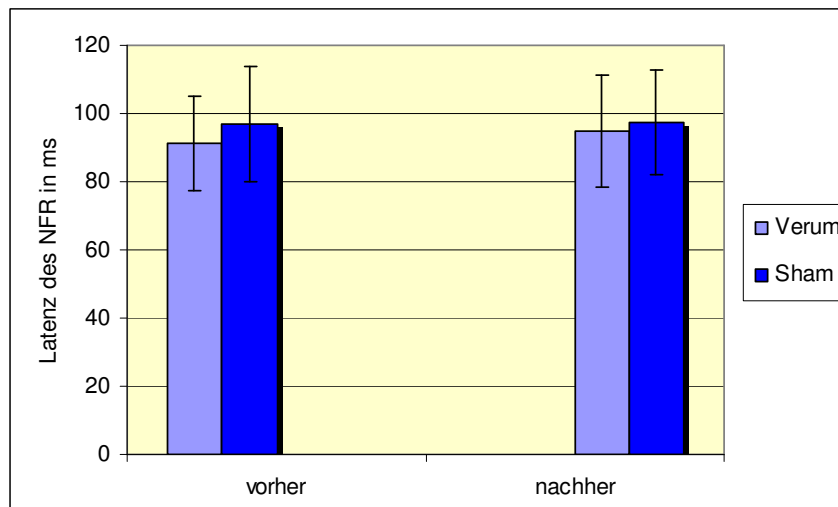


Abbildung 16: Latenz des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die Latenz wird als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

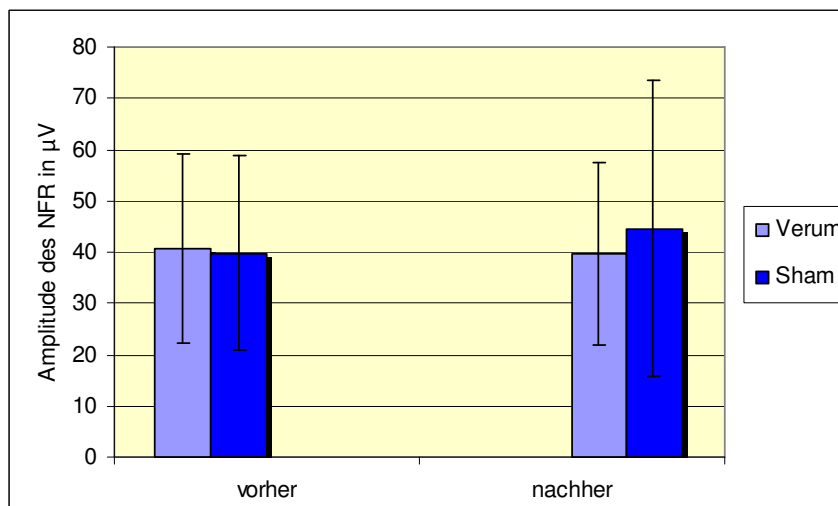


Abbildung 17: Amplitude des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die Amplitude wird als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

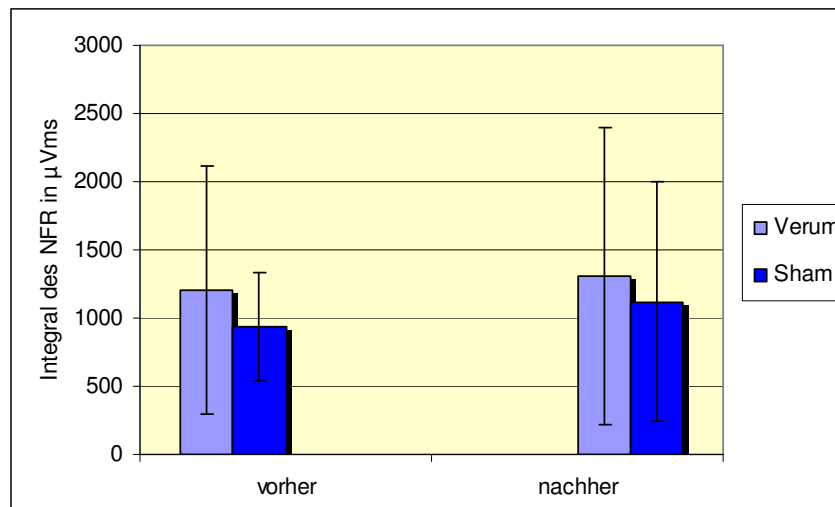


Abbildung 18: Fläche unter der Kurve des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die Fläche unter der Kurve wird als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

3.6 Einfluss der rTMS (Verum vs Sham) auf die VAS-Scores

Jeder überschwellige Schmerzreiz einer Reizserie wurde anhand einer visuellen Analogskala nach seiner Intensität und seiner Aversivität bewertet.

Dabei waren jeweils Angaben zwischen 0 (bedeutet „kein Schmerz“ oder „nicht unangenehm“) und 100 (bedeutet „stärkster Schmerz“ oder „extrem unangenehmer Schmerz“) möglich.

Wie bereits bei der Auswertung der Reflexantworten nach überschwelliger Reizung wurden die einzelnen VAS-Angaben einer Reizserie gemittelt.

Bei der Auswertung der Schmerzbewertung anhand der visuellen Analogskalen wurde festgestellt, dass die gemittelten Ausgangswerte (Baseline-Bewertungen) für die Sham rTMS sämtlich höher lagen als für die Verum rTMS. Um diese Baselineunterschiede auszugleichen, wurden die Differenzwerte der gemittelten VAS-Scores für die Intensität und Aversivität vor und nach der Verum- und Sham-Stimulation verglichen.

Schmerzintensität:

Bei der Verum rTMS lag der mittlere VAS-Score für die Schmerzstärke bei 51,2 ($\pm 28,4$) vor der Stimulation und bei 52,1 ($\pm 26,9$) danach.

Der mittlere VAS-Score vor der Sham rTMS betrug 63,3 ($\pm 20,4$) und danach 62,1 ($\pm 21,7$).

Die Varianzanalyse (ANOVA) ergab keinen signifikanten Effekt der Verum- oder Sham-Stimulation auf die Schmerzintensität

Schmerzaversivität:

Der Mittelwert der VAS-Bewertungen vor der Verum rTMS lag bei 55,4 ($\pm 24,6$) und nach der Stimulation bei 58,5 ($\pm 25,3$).

Vor der Sham rTMS betrug der mittlere VAS-Score für die Schmerzaversivität 66,3 ($\pm 23,8$) und danach 63,5 ($\pm 21,4$).

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Effekt des Faktors „Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 6,91$; $p = 0,025$), aber nicht des Faktors „Reihenfolge der Behandlung“ ($F_{(1,10)} = 0,52$; $p = 0,486$). Der post-hoc Wilcoxon-Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und der Sham-Stimulation für die VAS-Bewertungen der Schmerzaversivität zeigen ($Z = -2,276$; $p = 0,023$).

Die Schmerzen nach einer Sitzung mit Verum rTMS wurden als unangenehmer bewertet als die Schmerzen nach Sham rTMS.

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Bewertungen der visuellen Analogskalen (VAS) für Schmerzintensität und Schmerzaversivität vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.

	Verum rTMS	Sham rTMS
--	------------	-----------

VAS Schmerzintensität

vor rTMS	51,2±28,4	63,3±20,4
nach rTMS	52,1±26,9	62,1±21,7

VAS Schmerzaversivität

vor rTMS	55,4±24,6	66,3±23,8
nach rTMS	58,5±25,3	63,5±21,4

Tabelle 10: Ergebnisse der ANOVA für die Effekte „Behandlung“ und „Reihenfolge der Behandlung“ (basierend auf der Differenz der Werte vor und nach der Behandlung) für Schmerzintensität und Schmerzaversivität.

	F _(dF)	P
--	-------------------	---

VAS Schmerzintensität

Behandlung	0,69 _(1,10)	0,423
Behandlungsreihenfolge	1,41 _(1,10)	0,263

VAS Schmerzaversivität

Behandlung	6,91 _(1,10)	0,025*
Behandlungsreihenfolge	0,52 _(1,10)	0,486

Die Angaben erfolgen in Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikante Ergebnisse sind mit einem * markiert.

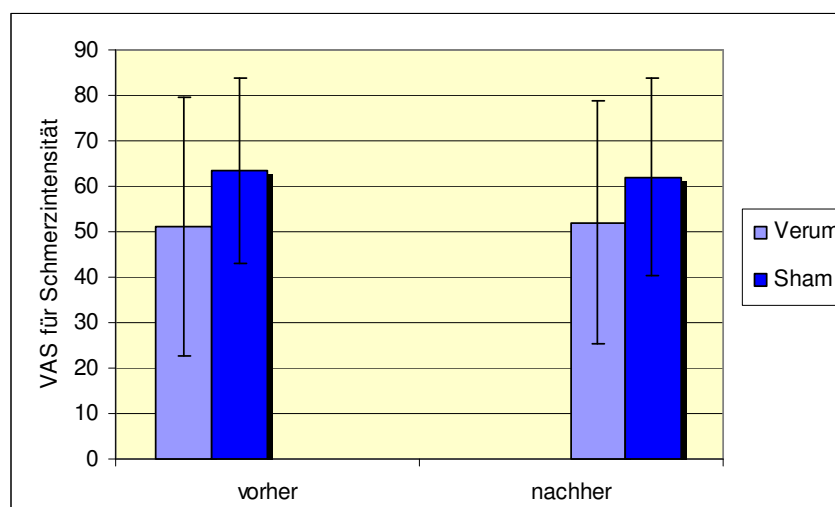


Abbildung 19: VAS-Bewertung der Schmerzintensität jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die VAS-Bewertung wird als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

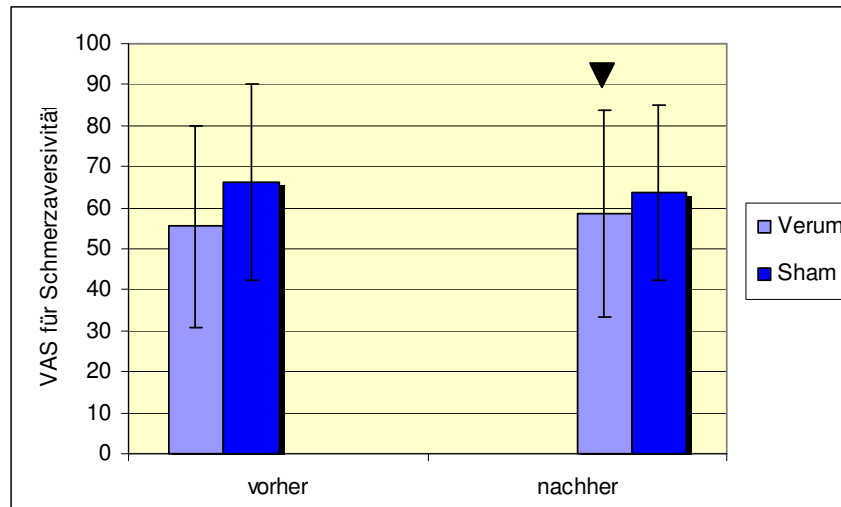


Abbildung 20: VAS-Bewertung der Schmerzaversivität jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS. Die VAS-Bewertung wird als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Signifikante Ergebnisse sind mit einem Pfeil markiert.

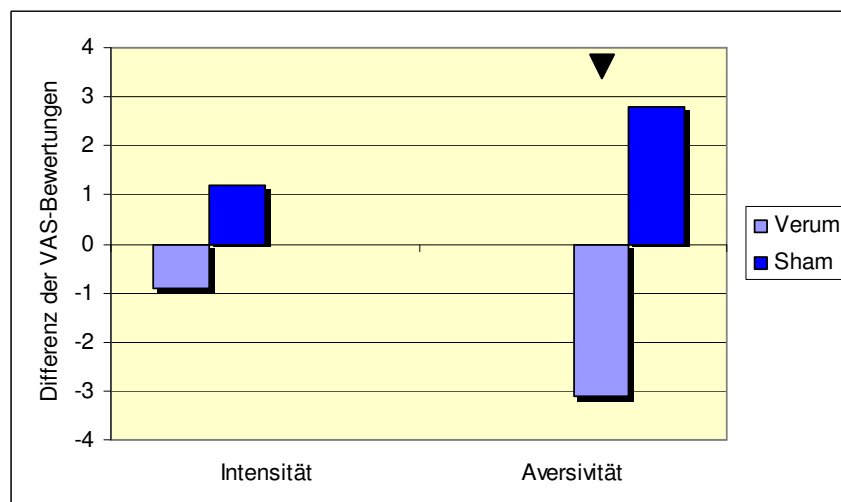


Abbildung 21: Differenz der gemittelten VAS-Bewertungen (VAS-Score vor Verum/Sham rTMS – VAS-Score nach Verum/Sham rTMS) jeweils für Intensität und Aversivität. Die Differenz wird als Mittelwert angegeben. Signifikante Ergebnisse sind mit einem Pfeil markiert.

3.7 Placebo-Effekt

In dieser Studie konnte kein Placebo-Effekt nachgewiesen werden, da sich für sämtliche Messergebnisse vor und nach der Sham-Stimulation keine signifikanten Unterschiede ergaben.

3.8 Unerwünschte Wirkungen

Einmalig während der Studie wurde die Ruhemotorschwelle einer Probandin falsch zu hoch gemessen, so dass die anschließende 20minütige Verum rTMS überschwellig erfolgte. Die Probandin selbst nahm die Auslösung der Muskelpotenziale durch das unwillkürliche Zucken der Hand wahr und empfand dies als sehr unangenehm. Die Untersuchung mit dieser Testperson musste abgebrochen werden. Die Messergebnisse aus diesem Versuch wurden nicht in die Auswertungen mit einbezogen.

Ansonsten traten keine unerwünschten Nebenwirkungen während der Untersuchungen auf. Auch nachträgliche Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen oder Stimmungsschwankungen, verneinten sämtliche Probanden auf Anfrage.

Lediglich an der Stimulationsstelle zur elektrischen Reizung spürten einige Testpersonen ein „Nachkribbeln“, das ca. ein bis zwei Stunden anhielt, danach aber vollständig abklang.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen für diese Studie fanden jeweils zur gleichen Tageszeit in einem ruhigen Raum statt, um äußere Einflussfaktoren und tageszeitliche Schwankungen der Messparameter zu minimieren. Ein zeitlicher Abstand der beiden Versuchstage von mindestens zwei Wochen wurde eingehalten. Alle Probanden wurden gebeten, mindestens 24 Stunden vor Ablauf eines Versuchs keine schmerzhemmenden Mittel oder Alkohol zu sich zu nehmen sowie ausreichend zu schlafen.

Zu Beginn eines jeden Versuchstages musste von allen Probanden die TMS-Ruhemotorschwelle bestimmt werden, da eine intraindividuelle Variabilität dieses Parameters besteht (Boroojerdi et al. 2000). Dadurch wurden die täglichen Veränderungen der kortikalen Exzitabilität bei den Versuchspersonen berücksichtigt. Durch die Anpassung der Stimulationsintensität an die aktuelle kortikale Erregbarkeit konnten z.B. überschwellige Stimulationen vermieden werden. Auch die NFR- und Schmerzschwellen wurden an jedem Untersuchungstag vor der Magnetstimulation neu bestimmt, da sowohl die Reflexantwort als auch die Schmerzwahrnehmung Schwankungen unterliegen (Handwerker 1999; Sandrini et al. 1993; Skljarevski und Ramadan 2002). Im Anschluss wurden jeweils vor und nach der Magnetstimulation sieben überschwellige Schmerzreize anhand von zwei Schmerzskalen bewertet und die entstandenen Reflexantworten aufgezeichnet.

Vorangegangene Untersuchungen hatten gezeigt, dass die Richtung der Aufmerksamkeit auf schmerzhafte Wahrnehmungen und vermutlich auch Angst (die Probanden wurden während der Untersuchungen vorgewarnt, dass sie äußerst starke Schmerzreize zu erwarten hätten) eine zentralnervöse Hyperexzitabilität bewirken, die sich in einer Reduktion der NFR-Schwelle widerspiegelt und die Messung somit verfälscht (French et al. 2005). Deshalb wurde empfohlen, Probanden anhand eines Testdurchlaufs einige Stunden vor der eigentlichen Messung an die Methode der Reflexschwellenbestimmung heranzuführen, um sie an die elektrischen Reize zu gewöhnen und den Einfluss der Angst

zu minimieren (Sandrini et al. 1993). Solch ein Probedurchgang fand in dieser Studie nicht statt. French et al. untersuchten 2005 den Einfluss von Angst bei „Standard“-NFR-Messungen und konnten zeigen, dass die Reflexschwelle des nozizeptiven Reflexes von Angst unbeeinflusst blieb. Sie verglichen die Reflexschwelle von zwei aufeinanderfolgenden Tagesmessungen und fanden keine Unterschiede im Schwellenniveau. Daraus folgerten sie, dass eine vorbereitende Untersuchung, die wenige bis 24 Stunden vor der eigentlichen Messung erfolgt, weder das Angstniveau noch das Reflexschwellenniveau verändert und daher unnötig ist (French et al. 2005). French et al. verglichen ihre Messergebnisse mit denen einer vorigen Studie. Die bei der vorangegangenen Studie beobachtete Reduktion der NFR-Schwelle könnte am ehesten daher rühren, dass mit extrem hohen Schmerzreizen gearbeitet wurde. Dabei wurde der Nervus suralis mit einer Stromstärke gereizt, die dem 7-8fachen der durchschnittlichen Schmerzschwelle entspricht (French et al. 2005). Stromimpulse von solcher Intensität wurden in der hier vorgestellten Studie zu keinem Zeitpunkt erreicht. Die Reizstärke der ausgelösten Stimuli war nur geringfügig höher als die individuelle NFR-Schwelle ($\text{NFR} \times 1.3$), die wiederum mit der Schmerzschwelle korreliert (Sandrini et al. 1993). Dies entspricht den von French et al. (2005) beschriebenen „Standardbedingungen“.

4.1.2 Wahl der Stimulationscharakteristika

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, finden sich in der Literatur einige Studien, die sich mit dem Einfluss der transkraniellen Magnetstimulation auf chronische oder auf akute Schmerzen befassen. Die Unterschiede der Versuchsdurchführung sind jedoch beträchtlich. Sie reichen von der Art der experimentell induzierten Schmerzen über den Ort der Schmerzauslösung, die Wahl der Spule (fokal oder nicht fokal), die Wahl des stimulierten Kortexareals bis hin zu den verschiedenen Stimulationsparadigmen (Variation von Frequenz, Intensität und Anzahl der Magnetstimuli).

Bei der Wahl eines geeigneten Stimulationsschemas berücksichtigten wir bereits vorliegende Studienergebnisse und Erfahrungen vorheriger Untersucher. Vor allem bei Studien zu chronischen Schmerzen zeichneten sich vielversprechende Ergebnisse ab. Mehrere Untersucher konnten über die Reduktion chro-

nischer Schmerzzustände durch die Anwendung der fokalen rTMS berichten (z.B. Lefaucheur et al. 2001 a und 2004; Pleger et al. 2004). Die bislang größte Population von Patienten ($n = 60$) wurde dabei von Lefaucheur et al. (2004) untersucht. Lefaucheur et al. konnten während der Untersuchungen unter anderem zeigen, dass der schmerzlindernde Effekt unabhängig davon auftrat, ob die Schmerzlokalisierung mit dem Ort des stimulierten Motorkortex übereinstimmte. Die untersuchten Probanden litten an unterschiedlichen chronischen, neuropathischen Schmerzen, wobei die Lokalisation dieser Schmerzen zwischen dem Gesicht und der oberen und unteren Extremität variierte. Den größten schmerzhemmenden Effekt hatten dabei die Probanden mit neuropathischen Schmerzen im Gesichtsbereich angegeben, obwohl das Handareal des Motorkortex stimuliert worden war (Lefaucheur et al. 2004). Wir entschieden uns für unsere Untersuchungen für das Stimulationsprotokoll, das auch Lefaucheur et al. in ihren Studien verwendeten, nämlich für eine 20minütige Stimulation mit 10Hz über dem Motorkortex (Handareal) bei einer Stimulationsintensität von 80% der Ruhemotorschwelle, einem Interstimulationsintervall von 55 Sekunden und insgesamt 1000 verabreichten Magnetimpulsen. Auch in unserer Studie erfolgte die Magnetstimulation über dem Handareal des Motorkortex. Die Schmerzreize wurden über dem Nervus suralis, einem sensiblen Nerven der unteren Extremität, kontralateral zum stimulierten Motorkortex, appliziert.

4.1.3 Wahl der Placebo-Spule

Während einer Magnetstimulation werden von den Probanden sowohl auditorische als auch sensorimotorische Empfindungen wahrgenommen. Zum einen hören die Patienten das klickende Geräusch, das beim Erzeugen eines Magnetimpulses entsteht. Dabei nimmt die Lautstärke dieses Geräuschs mit steigender Stärke des Magnetimpulses zu. Zum anderen spüren die Testpersonen das Aufliegen der Spule auf der Kopfhaut. Da durch das Erzeugen eines Magnetimpulses Wärme entsteht, erhitzt sich die Magnetspule im Lauf der Anwendung, was ebenfalls von den Probanden wahrgenommen werden kann. Die einzelnen Magnetimpulse stimulieren den Motorkortex nicht selektiv, sondern können auch die unterhalb der Spule liegende Haut- und Muskelschicht erre-

gen. Dies kann von den Probanden als „prickelndes, zuckendes“ Gefühl wahrgenommen werden. Je nachdem, wie stark die Intensität der Magnetimpulse ist, spüren die Testpersonen zusätzlich das Zucken der aktivierten Zielmuskulatur, in diesem Fall der Handmuskulatur. Da das Kortexareal der oberen Extremität nahe dem des Gesichtes liegt und für die Aktivierung der Gesichtsmuskulatur niedrigere Reizintensitäten benötigt werden, können die Probanden manchmal auch das Zucken von Teilen der Gesichtsmuskulatur, z.B. des Augenlids, wahrnehmen. Bei unter-schwelliger Stimulation sollte allerdings die Aktivierung der Muskulatur ausbleiben.

Zur Kontrolle der Wirkung der rTMS erfolgte in dieser Studie eine Placebo-Untersuchung, bei der die Magnetimpulse imitiert wurden. Dafür wurde, wie im Methodenteil beschrieben, eine Nachbildung der Magnetspule, eine sogenannte Sham-Spule, verwendet.

Eine optimale Placebo-Stimulation ist derzeit noch nicht möglich. Bislang kamen in vorangegangenen Studien verschiedene Varianten der Sham-Stimulation zur Anwendung. So wurde in einigen Studien die Verum-Spule belassen und der Kortex mit ganz niedriger Reizstärke stimuliert, um ein möglichst realistisches Gefühl zu erzeugen (Bestmann et al. 2004). Diese Sham-Konstellation hat aber den Nachteil, dass man bei niedrigen Reizstärken weder das Zucken der Kopfhaut spürt noch das klickende Geräusch wirklich hört. Außerdem ist dabei eine Wirkung der Sham-Stimulation, selbst durch die Magnetimpulse geringer Intensität, nicht auszuschließen. In anderen Studien wurde eine funktionslose Spule auf den Kopf des Probanden aufgelegt und die aktive Spule direkt darüber, einige Zentimeter hinter oder neben dem Kopf des Probanden platziert, so dass das charakteristische Klicken gehört wurde, die induzierten Magnetimpulse jedoch nicht auf den Probanden einwirkten (Johnson et al. 2006; Summers et al. 2004; Tamura et al. 2004 a und b). Um dennoch das prickelnde Gefühl der Magnetstimulation zu simulieren, stimulierten Tamura et al. die Kopfhaut der Probanden elektrisch, mittels Elektroden über dem Motor-kortex. Dabei wurde mit einer Reizstärke etwas oberhalb der sensorischen Schwelle stimuliert (Tamura et al. 2004 b). Einige Untersucher behielten die Verum-Spule bei, winkelten sie aber bei der Sham-Stimulation um 45° ab, so dass nur der Rand der Spule die Kopfhaut berührte (Pleger et al. 2004; Rolnik et al. 2002; Yoo et al. 2006). Allerdings veränderte sich so für die Probanden

das Gefühl der aufliegenden Spule. Dies entspricht nicht den Kriterien einer idealen Sham-Untersuchung (Loo et al. 2000). Wieder andere Untersucher verwendeten eine schwerere Sham-Spule, die die klickenden Geräusche des Kondensators der Magnetspule imitierte. Diese Sham-Spule glich der Verum-Spule optisch, war aber nicht dazu in der Lage, Magnetimpulse zu erzeugen (Lefaucheur et al. 2001 a und 2004).

Für unsere Studie wurde eine ebensolche 8er Sham-Spule mit einem Außendurchmesser von 5cm (MC-P-B70), die mit dem Generator von Medtronic verbunden wurde, verwendet. Die Wärmeentwicklung sowie das Prickeln und Zucken der Kopfhaut konnten durch die Sham-Stimulation nicht imitiert werden. Trotzdem ist diese Art der Placebo-Stimulation für klinische Untersuchungen eher geeignet als die übrigen oben aufgeführten Methoden (Lefaucheur et al. 2004).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser prospektiven, einfachverblindeten, randomisiert placebokontrollierten Studie wurden die Effekte von 10Hz rTMS über dem Motorkortex auf akuten, elektrisch induzierten A δ -Faser-Schmerz anhand der subjektiven Schmerzwahrnehmung (Bewertung mittels zweier visueller Analogskalen für Intensität und Aversivität) und des nozizeptiven Flexorreflexes (zur Beurteilung der spinalen Nozizeption) untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Placebo-Messung verglichen. Dabei zeigte sich anhand der ausgewerteten visuellen Analogskalen eine signifikante Steigerung der Schmerzaversivität nach Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation. Weder die Schmerzintensität noch die Schmerzschwelle wurden signifikant beeinflusst. Auch der NFR blieb unbeeinflusst. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in dieser Studie nicht auf.

4.2.1 Wirkung der rTMS auf die subjektive Schmerzwahrnehmung

Die subjektive Schmerzwahrnehmung wurde nach Verum-rTMS gesteigert. Die Aversivität des Schmerzes nahm nach Verum-rTMS signifikant zu, nicht jedoch nach Sham-rTMS. Die Bewertungen der Schmerzintensität wurden nicht signifikant beeinflusst.

Bei der Auswertung unserer Messungen stellten wir jedoch fest, dass sowohl die Ausgangswerte als auch die Werte nach Stimulation für die gemittelten VAS-Scores bei der Verum-rTMS sämtlich gut 10 Punkte niedriger lagen als bei der Sham-rTMS. Obwohl der Untersucher natürlich über die gewählte Variante (Verum oder Sham) Kenntnis hatte, wurde äußersten Wert darauf gelegt, die Probanden standardisiert zu behandeln und den Versuchsdurchlauf so zu gestalten, dass die Art der Stimulation für die Versuchspersonen nicht ersichtlich war. Ein Fehler in der Durchführung ist für den Baseline-Unterschied daher unwahrscheinlich, kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Sham-Spule, die deutlich schwerer war als die richtige Magnetspule, die schmerzhaften Reize durch die somit unangenehmere Empfindung am Schädel verstärkt hat. Um die Bewertungen der Versuchspersonen dennoch verwenden zu können, wurden die Differenzen zwischen

den VAS-Mittelwerten der Verum- und der Sham-rTMS jeweils vor und nach der Magnet- oder Placebo-Stimulation gebildet und diese miteinander verglichen.

Wie ist das Ergebnis dieser Studie im Kontext der bislang durchgeführten Untersuchungen zu werten?

Vor dem Hintergrund der Behandlung neuropathischer Schmerzen, die sich häufig als therapierefraktär erweisen und starke sozioökonomische Auswirkungen haben, wurden bislang zahlreiche Studien unter Verwendung verschiedener neuromodulatorischer Techniken durchgeführt. Neben invasiven, neuromodulatorischen Methoden zur Schmerzbekämpfung, wie der elektrischen Stimulation des Motorkortex (MCS) oder des Rückenmarks mittels implantierter Elektroden, wurden auch nicht-invasive Methoden, wie die von uns verwendete repetitive Magnetstimulation (rTMS) und die direkte transkranielle elektrische Stimulation (tDCS), untersucht (Mylius 2010). Die invasive MCS wird bereits zur Behandlung therapierefraktärer, neuropathischer Schmerzen angewandt (Mertens et al. 1999; Meyerson et al. 1993). Über die Wirkungsweise der kortikalen Stimulation gibt es bislang jedoch nur Vermutungen. García-Larrea et al. hatten 1999 Patienten mit chronischen, neuropathischen Schmerzen mit MCS über dem Motorkortex behandelt und dabei Aktivitätsänderungen des ZNS mittels PET untersucht. Ein bevorzugter Einfluss auf die Aktivität des Thalamus, die mediale Schmerzbahn und die deszendierende Inhibition auf spinaler Ebene wurden als Ursachen des erzielten analgetischen Effekts angenommen (García-Larrea et al. 1999). Mittels PET hatte sich neben der Zunahme des zerebralen Blutflusses im Bereich des lateralen Thalamus, der vor allem Funktionen in der zentralen motorischen Kontrolle übernimmt, auch die Blutflusszunahme einiger medialer Thalamuskerns gezeigt, die in die Schmerzverarbeitung, vor allem über das mediale Schmerzsystem, involviert sind. Ebenfalls nachgewiesen wurde die Zunahme des zerebralen Blutflusses in weiteren Kerngebieten, wie zum Beispiel dem Gyrus cinguli anterior (ACC), der die emotional-affektive Komponente von Schmerz beeinflussen soll, dem oberen Hirnstamm und Regionen des Inselkortex, die sämtlich ebenfalls dem medialen Schmerzsystem zuzuordnen sind. Außerdem wurde anhand der Reduktion des NFR, der bei einigen Patienten im Rahmen der Studie gemessen wurde, die

Aktivierung der deszendierenden Inhibition vermutet, die wiederum nozizeptive Reize auf Rückenmarksebene blockiert und so zu einer Schmerzreduktion führt (García-Larrea et al. 1999).

Der Großteil der bisher durchgeführten Studien zur rTMS widmete sich der Untersuchung von chronischem, neuropathischem Schmerz unter Stimulation des Motorkortex kontralateral zur schmerzhaften Körperseite. Die bislang größte Probandenpopulation wurde durch Lefaucheur et al. im Jahr 2004 untersucht (Lefaucheur et al. 2004). Das dabei verwendete Stimulationsschema wurde für unsere Studie übernommen. Die bislang durchgeführten Studien konnten überwiegend eine positive, schmerzhemmende Wirkung der hochfrequenten rTMS zeigen (André-Obadia et al. 2006; Hirayama et al. 2006; Johnson et al. 2006; Khedr et al. 2005 b; Lefaucheur et al. 2001 a und 2004; Pleger et al. 2004). Die Dauer des schmerzlindernden Effekts neuropathischer Schmerzen unterschiedlichster Herkunft (z.B. Schmerzen bei Trigeminusneuralgie, nach einer Rückenmarksläsion oder einem Apoplex) ließ sich durch tägliche Anwendung der rTMS über fünf Tage sogar auf 2-3 Wochen verlängern (Khedr et al. 2005 b). Auch bei der Anwendung von tDCS zeigte sich ein kumulativer Effekt, wenn die Applikation über mehrere Tage erfolgte (Fregni et al. 2006). Die Anwendung von niederfrequenter rTMS über dem Motorkortex war dagegen bezüglich der Schmerzreduktion weitestgehend ineffektiv (André-Obadia et al. 2006; Lefaucheur et al. 2001 a; Saitoh et al. 2007). Schließlich beschränkten sich die Untersuchungen nicht nur auf die Stimulation des Motorkortex. Die Magnetstimulation wurde z.B. auch über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und über dem sekundären somatosensorischen Kortex (SII) angewandt und erbrachte ebenfalls schmerzlindernde Effekte (Brighina et al. 2004; Fregni et al. 2007; Sampson et al. 2006). Obwohl man sich darüber einig war, dass die Effekte der rTMS hinter denen der invasiven, direkten elektrischen Kortexstimulation (MCS) zurückblieben (André-Obadia et al. 2006), wurden die Ergebnisse allseits als vielversprechend in Bezug auf die Schmerzhemmung gewertet. Da die nicht-invasiven Methoden der Kortexstimulation (z.B. rTMS) bei chronischen Schmerzen genau wie die MCS hauptsächlich analgetische Effekte erzielten, werden ähnliche Wirkmechanismen angenommen. Einen sicheren Nachweis dafür gibt es allerdings nicht. Im Allgemeinen gilt jedoch, dass die rTMS Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit hervorru-

fen kann, die über die Periode der Stimulation hinaus anhalten (Siebner und Rothwell 2003). Dabei ist die Wirkung der rTMS abhängig von ihrer Frequenz und Intensität. Durch unterschwellige, hochfrequente rTMS wird die Erregbarkeit des Motorkortex gesteigert, während niederfrequente rTMS sie vermindert (Chen et al. 1997; Chen 2000; Maeda et al. 2000). Darüber hinaus beeinflusst die rTMS aber auch eine Reihe von neuronalen Bahnen und kann so auf andere mit dem Motorkortex verknüpfte kortikale und subkortikale Gebiete einwirken (Bestmann et al. 2004). Kürzlich durchgeführte Untersuchungen zielen auf ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Wirkmechanismen der Kortexstimulation durch Magnetimpulse und somit auch zu einer Verbesserung der nicht-invasiven Stimulationstechniken (rTMS) ab. Dabei werden die Wahl des stimulierten Kortexareals, die Parameter der Magnetstimulation und die Methoden zur Messung der Effekte variiert. Einige Studien zur rTMS, einschließlich unserer Studie, wurden dafür an gesunden Freiwilligen durchgeführt. Die akuten Schmerzreize wurden experimentell induziert.

Unsere Untersuchung zeigte, dass akuter A δ -Faser-Schmerz durch hochfrequente rTMS über dem kontralateralen Motorkortex verstärkt wird. Tamura et al. zeigten, dass niederfrequente rTMS (1Hz) akuten A δ -Faser-Schmerz, der durch Laserstimuli induziert wurde, ebenfalls steigert (Tamura et al. 2004 b). Dagegen konnten dieselben Untersucher zuvor zeigen, dass niederfrequente rTMS mit einer Frequenz von 1Hz einen schmerzlindernden Effekt auf akuten, durch Applikation von Capsaicin induzierten Schmerz (C-Faser-Schmerz) hatte (Tamura et al. 2004 a). Johnson et al. beobachteten unter anderem, dass die Schmerzschwelle von Hitzeschmerz (C-Fasern) durch hochfrequente rTMS (20Hz) gesteigert wird und somit die Schmerzwahrnehmung verringert werden konnte (Johnson et al. 2006).

Fasst man die Ergebnisse der oben erwähnten Studien zusammen, dann wird C-Faser-Schmerz sowohl durch hoch- und niederfrequente rTMS verringert, während A δ -Faser-Schmerz unabhängig von der Frequenz durch rTMS verstärkt wird. Das könnte bedeuten, dass nicht so sehr die Art der Magnetstimulation, sondern vielmehr die Wahl der stimulierten Faser für die Effekte einer Messung von Bedeutung ist. Eine Ursache hierfür liegt vielleicht in der unterschiedlichen Repräsentation von 1. Schmerz, der über A δ -Fasern geleitet wird, und 2. Schmerz, der über C-Fasern geleitet wird. Durch neurophysiologische

Methoden, mit denen die selektive Aktivierung von A δ - und C-Fasern möglich ist, wurde bereits im Vorfeld festgestellt, dass der 1. Schmerz vor allem über das laterale Schmerzsystem in den primären somatosensorischen Kortex projiziert, während durch den 2. Schmerz der Gyrus cinguli anterior (ACC) über das mediale System aktiviert wird (Ploner und Schnitzler 2004). Gerade die Aktivitätsveränderung des ACC korrelierte bei chronischem Schmerz positiv mit dem Ausmaß der Schmerzreduktion nach MCS (García-Larrea et al. 1999). Mit Hilfe von SPECT-Untersuchungen konnten Tamura et al. ihrerseits einen Zusammenhang zwischen Schmerzhemmung von C-Faser-Schmerz und der Aktivierung (Zunahme des regionalen Blutflusses) kaudaler Anteile des ACC sowie der Verminderung des regionalen Blutflusses im medialen präfrontalen Kortex nachweisen (Tamura et al. 2004 b). Die Beeinflussung der medialen Schmerzbahn über Aktivitätsveränderungen des medialen präfrontalen Kortex und des ACC könnten durch die rTMS herbeigeführt worden sein und zu der Schmerzreduktion geführt haben (Tamura et al. 2004 b).

Auf der anderen Seite könnte der in unserer Studie untersuchte A δ -Faser-Schmerz über das laterale Schmerzsystem beeinflusst werden. rTMS-induzierte Veränderungen der Aktivität des sensorischen Kortex über kortikokortikale Bahnen, wie es in einer vorherigen Studie mittels Motorkortexstimulation durch 1Hz rTMS vermutet wurde (Enomoto et al. 2001), oder Aktivitätsveränderungen kortikothalamischer Verbindungen (García-Larrea et al. 1999) sind möglich.

Allerdings passen nicht alle Untersuchungsergebnisse in dieses Erklärungsmodell. So verglichen Summers et al. 2004 den Einfluss von niedrigfrequenter rTMS (1Hz) mit dem von hochfrequenter rTMS (20Hz) in Bezug auf Kältereize. Die Temperatur, die zu einer Kältewahrnehmung (A δ -Fasern) führte, ließ sich durch beide Stimulationsfrequenzen reduzieren. Die Temperatur, die zu einer Schmerzreaktion durch Kälte (A δ - und C-Fasern) führte, ließ sich jedoch nur durch hochfrequente rTMS signifikant reduzieren. Das bedeutet, sowohl C-Faser- als auch A δ -Faser-Schmerz wurden durch hochfrequente rTMS gemindert (Summers et al. 2004). Nahmias et al. beobachteten 2009 ebenfalls eine Reduktion von A δ - und C-Faser-Schmerz, der durch thermische Reizung induziert wurde. Sowohl Hitze- als auch Kälteschmerzreize wurden durch die hochfrequente Stimulation (10Hz) des rechten Motorkortex reduziert. Dabei trat

die Schmerzhemmung nicht nur kontralateral zur stimulierten Kortexseite, sondern auch ipsilateral auf (Nahmias et al. 2009). Noch eine weitere Studie zeigte die Reduktion von A δ -Faser induziertem Schmerz (elektrische Stimuli) durch hochfrequente rTMS (10Hz) über dem Motorkortex. Verglichen wurde hier die Schmerztoleranzschwelle von gesunden Probanden vor und nach Magnetstimulation. Allerdings trat der schmerzlindernde Effekt hier erst nach einem Zeitintervall von 30 Minuten auf (Yoo et al. 2006). Diese Ergebnisse widersprechen unseren Untersuchungen. Gründe hierfür könnten methodische Unterschiede, wie z.B. die Wahl der Stimulationscharakteristika der Magnetimpulse (Intensität, Frequenz, Anzahl der Stimuli), die Wahl der stimulierten Nervenfasern, die Methode zur Induktion von Schmerz und die Intensität der Schmerzreize, sein. Summers et al. (2004) verwendeten, verglichen mit unserer Studie, sowohl eine höhere Stimulationsfrequenz (20Hz) als auch eine höhere Intensität der Magnetimpulse (95% der Ruhemotorschwelle). Zusätzlich werden durch die bei Summers et al. (2004) und Nahmias et al. (2009) verwendeten Temperaturreize hauptsächlich A δ - und C-Fasern stimuliert, während elektrische Reize auch über A β -Fasern weitergeleitet werden. Yoo et al. (2006) setzten ihre Probanden im Vergleich wesentlich höheren Schmerzen aus, die sich im Bereich der Schmerztoleranzschwelle bewegten. Wir dagegen befanden uns im Bereich der Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes (1,3 x NFR). Dass die kortikale Modulation von Schmerz von der Intensität eines Schmerzreizes abhängig ist, wurde bereits in einer anderen Studie beobachtet (Mylius et al. 2006). Mylius et al. zeigten 2006, dass ppTMS über dem MFC (mediofrontaler Kortex) bis 75ms nach einem elektrischen Schmerzreiz zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung führte. Dieser verstärkende Effekt nahm jedoch mit zunehmender Intensität des elektrischen Reizes ab. Yoo et al. beobachteten zusätzlich ein längeres Zeitintervall nach der Magnetstimulation (insgesamt 60 Minuten) und dokumentierten den schmerzhemmenden Effekt nicht direkt nach der Stimulation, sondern 30 Minuten später (Yoo et al. 2006). Auch Nahmias et al. bemerkten eine Stunde nach erfolgter Magnetstimulation einen größeren Effekt der Schmerzhemmung als wenige Minuten nach rTMS (Nahmias et al. 2009). Veränderungen der Schmerzwahrnehmung innerhalb eines größeren Zeitfensters wurden von uns nicht überprüft. Auch bei der Untersuchung chronischer Schmerzen mehrten sich jedoch Hinweise dafür, dass der Effekt der rTMS nicht sofort nach

der Behandlung, sondern erst zwei bis drei Tage nach der Sitzung auftritt (André-Obadia et al. 2008).

Insgesamt sind die gemessenen Effekte bezüglich der Untersuchung akuter Schmerzen an gesunden Probanden eher heterogen. Auch die Behandlung anderer Kortexareale mit Magnetstimulation erzielte differierende Ergebnisse. Während akuter A δ -Faser-Schmerz durch die Stimulation (ppTMS und rTMS) des mediofrontalen Kortex (MFC) bei zwei voneinander unabhängigen Forschungsgruppen verstärkt wahrgenommen wurde (Mylus et al. 2006; Yoo et al. 2006), beobachtete eine dritte Gruppe die Verminderung der Schmerzwahrnehmung durch Stimulation des MFC, jedoch eine Zunahme der Schmerzen durch die Stimulation des sensorimotorischen Kortex I (SMI) (Kanda et al. 2003). In einer anderen Studie wurden C-Faser- und A δ -Faser-Schmerz durch hochfrequente rTMS über dem sensorischen Kortex vermindert, keinen Effekt hatte die rTMS dagegen über dem Motorkortex (Valmunen et al. 2009). Die Stimulation des dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) führte in zwei weiteren Untersuchungen zu einer Abschwächung von experimentell induziertem A δ - und C-Faser-Schmerz (Kälte- und Hitzeschmerzreize) (Graff-Guerrero et al. 2005; Nahmias et al. 2009).

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der genannten Studien konnte man sich bislang auf kein einheitliches Stimulationsparadigma einigen. Die voneinander abweichenden Stimulationsschemata sind jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit einer der Gründe für die unterschiedlichen Messergebnisse.

Doch woran liegt es, dass die Behandlung chronischer Schmerzen mit rTMS/MCS eindeutiger Ergebnisse zu erzielen scheint? Unterschiede in der Repräsentation und der Verarbeitung akuter und chronischer Schmerzen sind als Ursache sehr wahrscheinlich. Darüber hinaus können chronische Schmerzen zu langfristigen Veränderungen der zentralen Neuroplastizität führen (Flor 2003). Herta Flor beschrieb eine funktionelle Reorganisation des sensorimotorischen Kortex unter chronischen Schmerzen, deren Ausmaß je nach Krankheitsbild mit der Erkrankungsdauer und der Intensität der Schmerzen positiv korreliert. Dabei wurde mit Hilfe von bildgebenden Methoden (z.B. fMRI) festgestellt, dass es zu einer topographischen Verschiebung und Expansion der kortikalen Zone kommt, die das schmerzhafteste Körperareal repräsentiert. Strutton et al. zeigten 2005, dass chronische Schmerzen (in diesem Fall chro-

nische Rückenschmerzen) zu einer Verminderung der kortikalen (kortikospinalen) Erregbarkeit führen (Strutton et al. 2005). Auch andere Hirnregionen, wie die Inselregion und der Gyrus cinguli, sind von Veränderungen betroffen. Vermutet werden ebenso Reorganisationen des dorsalen Hinterhorns, des Hirnstamms und des limbischen Systems (Flor 2003; Fregni et al. 2007). Mit und neben diesen Veränderungen der Neuroplastizität gehen chronische Schmerzen je nach ihrer Form und Ursache auch mit pathologischen Dysfunktionen der schmerzleitenden Bahnen einher. Auswirkungen sind dabei unter anderem eine Senkung der Wahrnehmungsschwelle taktiler und nozizeptiver Reize sowie eine Senkung der Schmerz- und der Schmerztoleranzschwelle und das umso mehr, je länger der Krankheitsverlauf ist (Flor 2003; Kleinböhl et al. 1999; Lorenz et al. 1996). Eine erniedrigte NFR-Schwelle und eine Verminderung der Aktivität des diffusen Schmerzkontrollsystems (diffuse noxious inhibitory control; DNIC) wurden ebenfalls beschrieben (Desmeules et al. 2003; Pielsticker et al. 2005). Mit chronischen Schmerzen wird auch eine neuronale Hyperaktivität des Thalamus in Verbindung gebracht (Hirayama et al. 1989; Lenz et al. 1989; Rinaldi et al. 1991). Basierend auf bildgebenden Untersuchungen wurde bei Patienten mit chronischen Schmerzen ein verminderter zerebraler Blutfluss im Bereich des Thalamus beobachtet (García-Larrea et al. 1999; Hsieh et al. 1995). Die analgetisch wirkende elektrische Stimulation des Motor-kortex dagegen führte zu einer Steigerung des Blutflusses im Bereich des medialen Thalamus, die mit der zentralen Schmerzverarbeitung und Schmerzreduktion in Zusammenhang stehen soll (García-Larrea et al. 1999; Peyron et al. 1995). Eine Zunahme des thalamischen Blutflusses wurde auch durch andere schmerzmindernde Maßnahmen, wie die anterolaterale Kordotomie (Di Piero et al. 1991), die regionale Nervenblockade (Hsieh et al. 1995) und die Entfernung einer spinalen Zyste (Pagni und Canavero 1995), beobachtet. Die MCS könnte also die thalamische Hyperaktivität bei chronisch, neuropathischen Schmerzen reduzieren und so zu einer Schmerzlinderung führen (Lefaucheur et al. 2008). In einer aktuellen Studie untersuchten Lefaucheur et al. (2010) Patienten mit neuropathischen Schmerzen peripheren und zentralen Ursprungs. Diese Patienten wurden akutem, durch Laserstimuli induziertem, Schmerz ausgesetzt. Dabei wurde durch Stimulation des schmerzhaften Territoriums eine Reduktion der Laser-evozierten Potenziale (LEP) gemessen, die negativ mit dem empfundenen Schmerz korrelierte.

denen Schmerz korrelierte. Bei gesunden Probanden und Patienten mit nicht-neuropathischem Schmerz steigt dagegen die Amplitude des LEP mit zunehmender Schmerzempfindung an. Für die Reduktion der LEP-Amplitude bei neuropathischen Schmerzen wurde eine Dysfunktion der spinothalamischen Bahnen verantwortlich gemacht. Nach Behandlung mittels hochfrequenter Magnetstimulation (10Hz) über dem Motorkortex kam es zu einer weiteren Abschwächung der LEPs. Allerdings wurde parallel dazu eine Schmerzlinderung dokumentiert. Die negative Korrelation zwischen der Amplitude des LEP und der Schmerzwahrnehmung, die ausschließlich bei neuropathischen Schmerzen vorlag, wurde also aufgehoben. Die beschriebenen Veränderungen der LEPs nach stattgehabter Magnetstimulation wurden klar der Modulation schmerzverarbeitender Bahnen (am ehesten des lateralen Schmerzsystems mit einem Schwerpunkt auf der sensorisch-diskriminativen Komponente des Schmerzes), evtl. der pathologisch veränderten spinothalamischen Bahnen, zugeordnet (Lefaucheur et al. 2010). Lefaucheur et al. hatten zwei Jahre zuvor (2008) beobachtet, dass Patienten, die an chronisch, neuropathischen Schmerzen litten, nach Behandlung mit rTMS über dem Motorkortex sowohl über einen analgetischen Effekt als auch über eine verstärkte Wahrnehmung von Kälte- und Wärmeempfindungen im Bereich der schmerzhaften Zone berichteten. Dabei korrelierte die verbesserte Wärmewahrnehmung positiv mit dem Grad der Schmerzhreduktion. Häufig sind neuropathische Schmerzen mit einer Dysfunktion der Wahrnehmung von Temperaturreizen verbunden. Aufgrund der Studienergebnisse vermuteten Lefaucheur et al. daher eine Modulation von thalamischen Bahnen durch die rTMS, die neben dem schmerzhemmenden Effekt auch zu einer verbesserten Wahrnehmung von Temperaturreizen führte und somit die thermale Dysfunktion korrigierte (Lefaucheur et al. 2008). Bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen, nicht-neuropathischen Schmerzen (in diesem Fall chronische Rückenschmerzen) dagegen führte die Magnetstimulation über dem Motorkortex zu einer Abschwächung der Wahrnehmung von Temperaturreizen (Johnson et al. 2006; Summers et al. 2004). Die oben aufgeführten Studienergebnisse und gerade die unterschiedlichen Effekte bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen verglichen mit gesunden Probanden oder Patienten mit nicht-neuropathischen Schmerzen könnten einen Hinweis für die Wirkmechanismen der rTMS und die Bedeutung der pathologischen Konditio-

nen des Nervensystems liefern, die neuropathischem Schmerz zugrunde liegen. Möglicherweise beruhen die positiven Effekte der MCS/rTMS gerade auf einer Art Neutralisierung der pathologischen Veränderungen des Nervensystems, die im Rahmen von neuropathischem Schmerz existieren. Es gibt weitere Hinweise, die diese Vermutung berechtigen. So zeigten Lefaucheur et al. in einer weiteren Studie, dass chronisch neuropathische Schmerzen mit einer kortikalen Dysinhibition einhergehen, die sich durch die Reduktion der ICI (intrakortikale Inhibition, engl. „intracortical inhibition“; wird mit Hilfe der ppTMS bestimmt) des zur schmerzhaften Seite korrespondierenden Motorkortex bemerkbar machte (Lefaucheur et al. 2006). Durch die repetitive Magnetstimulation mit 10Hz normalisierte sich die gestörte ICI, indem sie postinterventionell signifikant anstieg. Der Anstieg korrelierte positiv mit der ebenfalls erreichten Schmerzreduktion. Anhand dieser Studie wurde vermutet, dass die Reduktion der kortikalen Inhibition bei neuropathischem Schmerz auf einem Ungleichgewicht zwischen GABAergen und glutamatergen Übertragungen beruht, die zur Entwicklung der Schmerzen beitragen können. Der analgetische Effekt der repetitiven Magnetstimulation könnte teilweise auf einer Art Wiederinstandsetzung der defekten intrakortikalen Inhibition beruhen (Lefaucheur et al. 2006). Bei gesunden Probanden dagegen scheint die hochfrequente rTMS erneut andere Auswirkungen auf den Motorkortex zu haben. Hier führte sie zu einer Reduktion der ICI (Wu et al. 2000).

Hält man an der Vermutung fest, dass die Wirkung der rTMS vor allem auf der Beeinflussung pathologisch veränderter Strukturen des ZNS beruht, ist es verständlich, dass das bislang für die Kontrolle chronischer Schmerzen verwendete Stimulationsschema (10Hz rTMS mit 80% der RMT über 20 Minuten) bei der Untersuchung akuter A δ -Faser-Schmerzen nicht den gewünschten Erfolg hatte und zu einer verstärkten Wahrnehmung des Schmerzes führte.

Auf der anderen Seite konnten vorherige Untersuchungen zeigen, dass bereits akuter Schmerz Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit hatte, die sogar noch einige Minuten nach der Schmerzeinwirkung anhielten. Durch schmerzhafte Hitzereize (Valeriani et al. 1999), tonische Muskelschmerzen durch die Injektion von hypertotonischer Kochsalzlösung (Le Pera et al. 2001) und tonische Hautschmerzen durch die subkutane Injektion von Capsaicin (Farina et al. 2001) konnte eine Inhibition der kortikalen Erregbarkeit, die sich durch vermin-

derte MEPs zeigte, nachgewiesen werden. Die hochfrequente rTMS ihrerseits soll zu einer Steigerung der kortikalen Erregbarkeit führen und das sogar über einen Zeitraum von mindestens 2 Tagen, allerdings mit hoher interindividueller Variabilität (Maeda et al. 2000). Der Gedanke, dass die hochfrequente rTMS auch in der Lage ist, zentralnervöse Veränderungen, die durch akute Schmerzen hervorgerufen wurden, zu neutralisieren und so zu einer Reduktion der subjektiven Schmerzwahrnehmung zu führen, ist verlockend. Diese Vermutung kann jedoch durch unsere Studie nicht bekräftigt werden. Das bedeutet, dass eine Antagonisierung der schmerzbedingt veränderten Motorkortexexzitabilität durch die hochfrequente rTMS nicht stattfindet oder, selbst wenn sie es tut, diese Wirkung auf den Motorkortex für die Modulation und Wahrnehmung akuter Schmerzen nicht die gewünschte Rolle spielt. Dafür spricht auch, dass sowohl hochfrequente als auch niederfrequente rTMS, die erwiesenermaßen unterschiedliche Auswirkungen auf den Motorkortex haben, akute Schmerzen jeweils verstärken und hemmen können.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Wirkung von rTMS auf akute Schmerzen uneinheitlich ist. Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich unterschiedliche Untersuchungsbedingungen in Bezug auf die Wahl der Stimulationscharakteristika und die Wahl der stimulierten Nervenfasern. Wesentlich einheitlichere Ergebnisse erzielt die rTMS dagegen bei der Untersuchung chronischer, neuropathischer Schmerzen. Als Ursache für das bessere Ansprechen der rTMS auf chronische Schmerzen werden eine veränderte Schmerzverarbeitung und pathologische Dysfunktionen des zentralen Nervensystems verantwortlich gemacht. Der bei chronischen Schmerzen erzielte analgetische Effekt wird mit dem der MCS verglichen. Doch auch bei der Behandlung chronischer Schmerzen kann der Wirkungsgrad der rTMS beträchtlich unter den einzelnen Patienten differieren (Fregni et al. 2007). Außerdem scheinen einige Erkrankungsbilder und Schmerzlokalisationen wesentlich besser auf die Magnetstimulation zu reagieren als andere. Schmerzen im Gesichtsbereich, z.B. bedingt durch eine Trigeminusneuralgie, oder Schmerzen der oberen Extremität sprechen besser auf die Magnetstimulation an als Schmerzen im Bereich der unteren Extremität (Lefaucheur 2004; Lefaucheur et al. 2004). Nebenbei bemerkt, die akuten Schmerzreize wurden in unserer Studie an der unteren Extremität ausgelöst. Auch dieser Aspekt könnte für das Ergebnis unserer Studie eine Rolle spielen.

Sowohl die Modulation akuter als auch chronischer Schmerzen ist bislang nicht vollständig geklärt. Auch die optimalen Stimulationsbedingungen sind noch nicht gefunden. Die Effekte der Magnetstimulation des Motorkortex sind sicherlich abhängig von der Art des Schmerzes (neuropathisch, nicht-neuropathisch, chronisch, akut provoziert), den involvierten afferenten Nervenfasern (A β / δ -Fasern, C-Fasern) und den Parametern der Stimulation.

Die Technik der Magnetstimulation und die Entschlüsselung der zerebralen Schmerzverarbeitung machen jedoch Fortschritte. Eine exaktere Stimulation durch neuronavigierte Magnetstimulation ist bereits möglich. Auch die Doppelimpulstechnik gewinnt zur Erforschung der komplexen Nozizeption an Bedeutung. Weitere Untersuchungen sowohl chronischer als auch akuter Schmerzen mit Hilfe der Magnetstimulation, vor allem in Kombination mit bildgebenden Methoden, sind im Hinblick auf die bislang erzielten Ergebnisse und gewonnenen Erfahrungen sinnvoll.

4.2.2 Wirkung der rTMS auf den NFR

Die meisten vorherigen Studien, die Schmerzen mit rTMS behandelten, bezogen sich bei der Auswertung vor allem auf subjektive Schmerzbewertungen.

In dieser Studie wurde neben der subjektiven Schmerzbewertung auch der Einfluss der rTMS auf den nozizeptiven Flexorreflex untersucht. Die Messung des Flexorreflexes bot mehrere Vorteile. Zum einen handelt es sich bei dem NFR um einen unwillkürlichen und daher objektiven Reflex, der sich gut und konstant reproduzieren lässt (Sandrini et al. 1993) und der unter Standardbedingungen relativ unabhängig von Angst oder Stress ist (French et al. 2005). Zum anderen korreliert seine Schwelle eng mit der Schmerzschwelle, so dass er sich in den letzten Jahrzehnten als Werkzeug zur objektiven Schmerzmessung bewährt hat (Skljarevski und Ramadan 2002; Sandrini et al. 1993; Sandrini et al. 2005). Vor allem ist der NFR aber auch ein subkortikaler Reflex und gilt als Ausdruck der spinalen Nozizeption. Bestünde zwischen der Veränderung des NFR und der Veränderung der subjektiven Schmerzwahrnehmung ein Zusammenhang, ließe sich der Einfluss der rTMS im Hinblick auf den Ort der Schmerzmodulation eingrenzen.

García-Larrea et al. hatten bereits 1999 den NFR zur Untersuchung der Wirkung von elektrischer Stimulation des Motorkortex herangezogen. Sie behandelten zehn chronische Schmerzpatienten mit MCS. Bei sieben dieser Patienten wurde zusätzlich die Flexorreflexschwelle vor und nach der elektrischen Stimulation gemessen und die Werte miteinander verglichen. Dabei kam es bei drei der Patienten zu einer signifikanten Verringerung des NFR, wobei zwei dieser Probanden gleichzeitig über eine zufriedenstellende Schmerzreduktion berichteten. Die vier übrigen Probanden, die keine Reflexveränderungen aufwiesen, erfuhren nur eine geringe und nicht zufriedenstellende Schmerzlinderung. Die Reduktion des NFR korrelierte positiv mit der Reduktion der Schmerzen (García-Larrea et al. 1999). García-Larrea et al. werteten dieses Ergebnis unter anderem als eine Zunahme oder Aktivierung der deszendierenden Hemmung durch die MCS, die zu einer Linderung der Schmerzen und zu einer Unterdrückung der Flexorreflexantwort führte. Zusätzliche Bekräftigung erhielt diese Theorie durch die Zunahme des regionalen Blutflusses in der Gegend des oberen Hirnstammes in der PET-Analyse, die im Rahmen der Untersuchungen an den Probanden durchgeführt wurde. Vermutet wurde die Aktivierung der deszendierenden Hemmung direkt über den Hirnstamm oder über Verbindungen mit dem Gyrus cinguli anterior (ACC), auch wenn eine Aktivierung des PAG nicht nachgewiesen werden konnte (García-Larrea et al. 1999).

In einigen Studien wurden die Wirkungen der MCS und der nicht-invasiven rTMS verglichen. Dabei konnte nicht nur gezeigt werden, dass die rTMS ein gutes prädiktives Werkzeug zur Selektion geeigneter Patienten mit gutem Outcome einer neurochirurgischen Implantation elektrischer Stimulationselektroden ist (André-Obadia et al. 2006; Saitoh et al. 2006), sondern die rTMS erzielte selbst bei der Untersuchung chronischer, neuropathischer Schmerzen eine zufriedenstellende analgetische Wirkung. Hosomi et al. beobachteten hinsichtlich ihres analgetischen Effekts bei Patienten mit schweren neuropathischen Schmerzen eine signifikant gleichsinnige Beziehung zwischen der Wirkung der MCS und der Wirkung der rTMS über dem Motorkortex bei einer Frequenz von 5Hz und einer Stimulationsintensität von 90% der Ruhemotorschwelle (Hosomi et al. 2008). Durch bildgebende Verfahren (fMRI) konnte bereits gezeigt werden, dass durch die rTMS des Motorkortex, wie bei der MCS, Aktivitätsänderungen auch weiter entfernter und tiefer gelegener Hirnareale bewirkt werden

können (Bestmann et al. 2004). Daher wurde vermutet, dass MCS und rTMS ähnliche Wirkmechanismen in Bezug auf die zerebrale Modulation von chronischen Schmerzen haben. Diesen Fall angenommen, könnte die fokale Magnetstimulation des Motorkortex auch zu einer Aktivierung der deszendierenden Hemmung führen und damit ebenfalls den nozizeptiven Flexorreflex beeinflussen. Ein Argument hierfür ist, dass chronische Schmerzpatienten aufgrund eines Infarktes im Bereich des Thalamus besser auf Magnetstimulation reagieren als Patienten mit Rückenmarksläsionen oder Hirnstamminfarkten, bei denen die Modulation der Schmerzreize auf spinaler Ebene über die absteigenden Nervenbahnen nicht mehr funktioniert (Lefaucheur 2004).

Unsere Studie zeigte eine Zunahme der subjektiven Schmerzwahrnehmung nach rTMS. Unter der Voraussetzung, dass die rTMS wie die MCS wirkt und die spinale Schmerzhemmung beeinflussen kann, hätte der NFR ebenfalls gesteigert werden müssen. Die Reflexschwelle des NFR und auch alle anderen gemessenen Komponenten des Reflexes (Amplitude, Latenz und Fläche unter der Kurve) wurden durch die Magnetstimulation jedoch nicht signifikant beeinflusst. Eine Korrelation des NFR mit der Veränderung der subjektiven Schmerzwahrnehmung konnte nicht nachgewiesen werden. Es wurde lediglich eine leichte, wenn auch nicht signifikante, Reduktion der Reflexschwelle beobachtet. Wie lässt sich unser Ergebnis erklären?

Unterschiedliche Effekte in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung und die fehlende Beeinflussung des NFR deuten darauf hin, dass MCS und rTMS, entgegen den bisherigen Vermutungen, unterschiedliche Wirkmechanismen haben. Es fehlen zwar klare Erkenntnisse über die Wirkweise der zwei Techniken, aber es gibt bereits physikalische Unterschiede zwischen beiden Methoden. Während sich z.B. durch die elektrischen Stimulationselektroden ein bestimmtes Kortexareal exakt erregen lässt, entsteht bei einem fokalen Magnetimpuls neben dem „peak“ des Magnetfeldes, der für die Induktion des elektrischen Hauptfeldes und somit für die Entstehung eines motorisch evozierten Potentials verantwortlich ist, noch ein zweiter, kreisförmiger und etwas schwächerer „peak“, durch den ebenfalls ein elektrisches Feld induziert wird. Obwohl auch durch die rTMS die lokale Auflösung und damit eine genaue Stimulation möglich ist, weiß man noch nicht viel darüber, welche Auswirkungen das gesamte Magnetfeld eines ausgelösten Impulses hat. Außerdem erfolgt die kortikale

Stimulation bei der MCS mit deutlich höheren Frequenzen von 40-60Hz. Bei der rTMS sind es meist nur 5-20Hz (Lefaucheur et al. 2008), in unserer Studie 10Hz. Durch die MCS werden die Axone der Pyramidenbahnzellen direkt aktiviert (André-Obadia et al. 2006). Nach elektrischer Stimulation des Motorkortex kommt es unter anderem zu einer Steigerung des regionalen Blutflusses im Thalamus, im Gyrus cinguli, in der Inselregion und im Hirnstamm. Dies konnte mit Hilfe einer PET-Studie gezeigt werden. Aktivitätsveränderungen des direkt stimulierten Kortexareals wurden dagegen nicht festgestellt (García-Larrea et al. 1999). Auf der anderen Seite werden durch die rTMS im wesentlichen zunächst intrakortikale Interneurone transsynaptisch erregt, was zu einer Aktivitätsänderung des stimulierten Kortexareals führt (André-Obadia et al. 2006; Bestmann et al. 2004).

Durch neurophysiologische Untersuchungen konnte weiterhin festgestellt werden, dass sich bei der MCS durch die direkte Erregung von Pyramidenbahnzellen sogenannte „D-Wellen“ auslösen und ableiten lassen. Mit einer kurzen Verspätung von ca. 2ms folgt der „D-Welle“ meist noch eine „I-Welle“, die durch die zusätzliche indirekte Erregung der Zellen der Pyramidenbahn über intrakortikale Interneurone zustande kommt. Durch die rTMS (vor allem rTMS mit niedriger Intensität) werden fast ausschließlich „I-Wellen“ ausgelöst, deren Reizschwelle niedriger liegt. Dies zeigt sich unter anderem an der Latenz des ausgelösten motorisch evozierten Potenzials, die bei der rTMS im Durchschnitt 1-2ms länger ist (Chen et al. 1997; Di Lazzaro et al. 2004 a und b). Erst durch höhere Intensitäten der Magnetimpulse und Veränderung der Richtung des im ZNS induzierten Stroms lassen sich auch durch die rTMS „D-Wellen“ auslösen. Trotz gleicher Effekte von MCS und rTMS in punkto Schmerzreduktion könnten diesen also unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Das wurde bereits von anderen Untersuchern vermutet (z.B. Lefaucheur et al. 2008).

André-Obadia et al. (2006) hatten nach ihren Untersuchungen den Vorschlag gemacht, die Position der Magnetspule um 90° zu drehen, so dass die induzierte Stromrichtung nicht mehr, wie üblich, von posterior nach anterior, sondern von lateral nach medial verläuft, um den durch die Magnetstimulation induzierten Stromfluss dem der MCS anzugleichen. Ein verbesserter Effekt dieses Stimulationsparadigmas konnte allerdings in einer nachfolgenden Studie nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil, der Vergleich der „PA“ rTMS (induzierte

Stromrichtung von posterior nach anterior) mit „LM“ rTMS (induzierte Stromrichtung von lateral nach medial) und einem Placebo erbrachte für die PA rTMS einen deutlich höheren analgetischen Effekt gegenüber LM rTMS und Placebo (André-Obadia et al. 2008).

Ein weiterer Grund dafür, dass wir keinen Einfluss der rTMS auf den NFR nachgewiesen haben, könnte die Untersuchung gesunder Probanden, die akutem Schmerz ausgesetzt waren, sein. García-Larrea et al. (1999) dagegen behandelten Patienten mit chronischen Schmerzen. Bereits im vorherigen Abschnitt wurde diskutiert, dass chronische und akute Schmerzen im zentralen Nervensystem anders verarbeitet und weitergeleitet werden, wobei es bei chronischen Schmerzzuständen darüber hinaus auch zu langfristigen Veränderungen der Neuroplastizität – auch auf Rückenmarksebene – kommen kann. Somit können die Effekte der rTMS und der MCS bei akutem und chronischem Schmerz differieren. Dies spiegelt sich im unterschiedlichen Verhalten des NFR wider. Veränderungen der zentralnervösen Erregbarkeit, die mit einer Verminderung der NFR-Schwelle und somit einer früheren Auslösung des Reflexes einhergehen, sind bei chronischen Schmerzen bereits bekannt (Desmeules et al. 2003). Der eigentliche Effekt der MCS bei chronischen Schmerzpatienten könnte daher auf einer Neutralisierung der pathologischen, zentralnervösen Veränderungen beruhen. Da es diese Veränderungen bei gesunden Probanden nicht gibt, bleibt die rTMS ohne besondere Wirkung auf den NFR.

Weitere Gründe für unser Ergebnis könnten die Auswahl der schmerzleitenden Faser (bei uns hauptsächlich A δ -Fasern) und die von uns angewandten Stimulationsparameter sein, da die Wirkung der rTMS je nach Stimulationsintensität, Frequenz und Dauer der Anwendung variiert.

Jedenfalls hat sich in unserer Studie trotz der Veränderung (Verstärkung) der subjektiven Schmerzwahrnehmung von akutem, elektrisch induziertem A δ -Faser-Schmerz der NFR nicht signifikant verändert. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer weiteren Studie. Nahmias et al. untersuchten den Effekt der rTMS auf den NFR. Zwar konnten sie durch rTMS des Motorkortex und des DLPFC eine verminderte Wahrnehmung von akuten, thermischen Schmerzreizen erreichen, jedoch blieb der NFR ebenfalls unverändert (Nahmias et al. 2009).

Zwei Schlussfolgerungen lassen sich aus diesen Ergebnissen ziehen. Entweder, die Modulation akuter Schmerzreize durch die Magnetstimulation findet ausschließlich auf kortikaler oder kortikothalamischer Ebene statt, so dass sich der NFR nicht zur Wirkungsprüfung der rTMS auf akute Schmerzreize eignet, oder die Veränderungen durch die rTMS in unserer Studie sind so gering, dass sie spinal nicht zur Abbildung kommen.

Bislang wurde der Effekt der rTMS auf den NFR in zwei Studien, einschließlich unserer Untersuchung, überprüft. Dass die rTMS einen Einfluss auf den NFR hat, sollte daher noch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Nahmias et al. schlugen zum Beispiel vor, den eventuell kumulativen Effekt von täglichen rTMS-Behandlungen auf den NFR zu untersuchen (Nahmias et al. 2009). Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung des NFR für die Untersuchung der Magnetstimulation genauer beurteilen zu können.

5. Zusammenfassung

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein Verfahren, das zur Untersuchung vieler neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, unter anderem auch zur Untersuchung und Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen, verwendet werden kann. Bislang wurden vor allem chronische Schmerzen untersucht. Dabei konnten einige Untersucher einen schmerzlindernden Effekt der rTMS des Motorkortex zeigen, der mit dem Effekt der elektrischen Kortexstimulation verglichen wurde.

Ziel der vorliegenden placebokontrollierten, randomisierten und einfach verblindeten Studie im Crossover-Design war es, die Effekte einer 20minütigen hochfrequenten rTMS des Motorkortex auf die Verarbeitung akuter A δ -Faser-Schmerzen zu untersuchen. Es wurden 12 junge, gesunde Probanden untersucht. Dabei wurde ein Stimulationsschema verwendet, das bereits zur Therapie chronischer Schmerzen angewendet wurde. Zwanzig Reizserien von 5sekündiger Dauer und einem Interstimulusintervall von 55 Sekunden wurden bei einer Frequenz von 10Hz und einer Intensität von 80% der Ruhemotorschwelle über dem dominanten Motorkortex appliziert und mit einer Sham-rTMS-Sitzung verglichen. Die evozierten Schmerzen wurden durch überschwellige elektrische Reizung (1.3 x NFR-Schwelle) des Nervus suralis erzeugt. Die subjektive Schmerzbewertung erfolgte durch die Bestimmung der Schmerzschwelle und anhand zweier visueller Analogskalen (VAS), im Hinblick auf die Schmerzintensität und die Schmerzaversivität. Zusätzlich untersuchten wir die Wirkung der rTMS auf den nozizeptiven Flexorreflex (NFR) als objektive Komponente der Schmerzbewertung und als Indikator für die spinale Nozizeption.

Jeder Proband nahm an zwei Versuchstagen in einem Abstand von mindestens 2 Wochen teil. Es erfolgte einmal die Verum rTMS-Stimulation und einmal die Sham-Stimulation. Die Reihenfolge der Untersuchungen war balanciert randomisiert. Die Schmerz- und Reflexschwelle, die NFR-Antwort und die Bewertungen der VAS nach Intensität und Aversivität des Schmerzes bei überschwelliger Reizung des Nervus suralis wurden vor und nach der 20minütigen Verum/Sham-Stimulation verglichen.

Dabei stieg die Schmerzaversivität nach der Verum rTMS im Vergleich zur Sham rTMS signifikant an ($F_{(1/10)} = 6,91$; $P = 0,025$). Keinen signifikanten Effekt

hatte die Stimulation auf die Schmerzintensität sowie auf die Schmerzschwelle. Die Reflexschwelle des NFR und die NFR-Antwort blieben ebenfalls unbeeinflusst.

Unsere Studie zeigt, dass der Einfluss von repetitiver transkranieller Magnetstimulation auf elektrisch evozierte Schmerzen gering ist und zu einer Verstärkung der Aversivität des Schmerzes führt. Eine signifikante Wirkung auf den NFR konnte nicht nachgewiesen werden. Wir vermuten daher, dass durch die rTMS keine Schmerzmodulation auf spinaler Ebene erfolgt. Aus unseren Untersuchungen schließen wir weiterhin, dass das Stimulationsschema zur Therapie chronischer Schmerzen nicht zur Linderung von akutem A δ -Faser-Schmerz geeignet ist. Wir vermuten, dass akute Schmerzen in anderen zerebralen Arealen verarbeitet und über andere leitende Bahnen geführt werden als chronische Schmerzen. Darüber hinaus führen chronische Schmerzen zu dauerhaften Veränderungen der Neuroplastizität einiger kortikaler oder tiefer gelegener Strukturen, die dann durch die repetitive Magnetstimulation beeinflusst werden könnten. Dies könnte die Ursache der analgetischen Wirkung der rTMS bei chronischen Schmerzen sein.

Für die leichte Erhöhung der Schmerzwahrnehmung durch die rTMS in dieser Studie könnten am ehesten Veränderungen im lateralen schmerzleitenden System verantwortlich sein.

Dass die bislang zu akutem Schmerz und der Wirkung von rTMS durchgeführten Untersuchungen heterogene Ergebnisse erzielten, ließe sich unter anderem durch unterschiedliche Stimulationsschemata und unterschiedliche Methoden zur Schmerzinduktion und der dadurch involvierten leitenden Nervenfasern erklären. Unterschiede in der kortikalen Repräsentation von A δ - und C-Faser vermitteltem Schmerz könnten ebenfalls eine Ursache für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse sein.

Nach wie vor sind die Mechanismen, die zur Modulation von Schmerzen durch die rTMS führen, nicht hinreichend geklärt. Daher sind weitere Untersuchungen nötig, eventuell auch mit begleitenden bildgebenden Methoden, um den Einfluss der Magnetstimulation auf die Schmerzmodulation genauer zu verstehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Akil H, Madden J, Patrick RL, Barchas JD. Stress-induced increase in endogenous opiate peptides: concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In: Kosterlitz, H.W. (Hrsg.) Opiates and Endogenous Opioid Peptides. Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1976; 63-70.
2. Amelin AV, Zaitsev AA, Ivanov VE, Ignatov IuD, Korenko LA, Skoromets AA. Study of mechanisms of action of amitriptyline and acupuncture using nociceptive flexor reflex in patients with chronic forms of headache. *Anesteziol. Reanimatol.* 1998; 5: 19-21.
3. Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological applications and safety. *Brain and Cognition* 2002; 50: 366-386.
4. André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, García-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 1536-1544.
5. André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, García-Larrea L. Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 2008; 71: 833-840.
6. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgard A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990; 40: 29-34.
7. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 2004; 107: 7-15.
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 1985; 1:1106-1107.
9. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research* 1998; 122: 79-84.

10. Bernabeu M, Orient F, Tormos JM, Pascual-Leone A. Letters to the editor. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1714-1715.
11. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience* 2004; 19: 1950-1962.
12. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Voluntary teeth clenching facilitates human motor system excitability. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 988-993.
13. Boureau F, Willer JC, Dehen H. The action of acupuncture on pain. Physiological basis. *Nouv. Presse Med.* 1977; 6: 1871-1974.
14. Boureau F, Luu M, Doubrere JF. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. *Pain* 1991; 44: 131-138.
15. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transkranielle Magnetstimulation – Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 1997; 68: 778-784.
16. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992 a; 9: 132-136.
17. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992 b; 85: 9-16.
18. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, Fierro B. RTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of Neurological Sciences* 2004; 227: 67-71.
19. Campbell IG, Carstens E, Watkins LR. Comparison of human pain sensation and flexion withdrawal evoked by noxious radiant heat. *Pain* 1991; 45: 259-268.

20. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-1959.
21. Chan CW, Tsang H. Inhibition of the human flexion reflex by low intensity, high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has a gradual onset and offset. *Pain* 1987; 28: 239-253.
22. Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res.* 1989; 479: 145-150.
23. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle and Nerve Suppl.* 2000; 9: 26-32.
24. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
25. Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 1998; 80: 2870-2881.
26. Claus D. Die transkranielle motorische Stimulation. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1989.
27. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 75: 350-357.
28. Conca A, König P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces „pseudoabsence“ seizure. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101: 246-248; Diskussion 248-249.
29. Danilov AB, Tuter NV. Reflex sympathetic dystrophy. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* 1997; 97: 15-19.
30. D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequencies. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et ses filiales* 1896; 2: 450-451.
31. Davis KD, Wood ML, Crawley AP, Mikulis KJ. FMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *Neuroreport* 1995; 7: 321-325.

32. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J. Neurophysiol.* 1997; 77: 3370-3380.
33. Day BL, Dressler D, De Noorthout AM, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *Journal of Physiology* 1989; 412: 449-473.
34. De Broucker T, Willer JC. Comparative study of the nociceptive reflex and late components of the evoked somatosensory potential during stimulation of the sural nerve in healthy subjects. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1985; 15: 149-153.
35. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 88: 1574-1580.
36. Delank HW, Gehlen W. *Neurologie*. 10. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 2004.
37. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1420-1429.
38. Dhuna AK, Gates JR, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 1067-1071.
39. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *Journal of Physiology* 1998 a; 508: 625-634.
40. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998 b; 109: 397-401.

41. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, Tonali P. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 1297-1307.
42. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Rothwell J. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin. Neurophysiol.* 2004 a; 115: 255-266.
43. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Meglio M, Cioni B, Papacci F, Tonali P, Rothwell JC. Comparison of descending volleys evoked by transcranial and epidural motor cortex stimulation in a conscious patient with bulbar pain. *Clin. Neurophysiol.* 2004 b; 115: 834-838.
44. Di Piero V, Jones AKP, Iannotti F, Powell M, Perani D, Lenzi GL, Frakowiak RSJ. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 1991; 46: 9-12.
45. Djouhri L, Lawson SN. A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Research Reviews* 2004; 46: 131-145.
46. Dorn F, Bader F. Physik – Oberstufe Band E. Schroedel Verlag 1976.
47. Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Seminars in Neurology* 2001; 21: 141-154.
48. Eisen A, Shtybel W. AAEM Minimonograph #35: clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle and Nerve* 1990; 13: 995-1011.
49. Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Rawlinson SR, Lewis HS, Anissimova NP. Variability in amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998; 109: 104-113.
50. Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I. Decreased sensory cortical excitability after 1Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2154-21548.

51. Ertekin C, Ertekin N, Karcioglu M. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1975; 38: 959-965.
52. Facchinetti F, Sandrini G, Petraglia F, Alfonsi E, Nappi G, Genazzani AR. Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain* 1984; 19: 295-303.
53. Faraday M. in: *Experimental Researches in Electricity*. Vol. 1 Bernard Quaritsch Ltd, London 1839; 1-15.
54. Farina S, Valeriani M, Rosso T, Salvatore A, Tamburin S, Fiaschi A, Tinazzi M. Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 2001; 314: 97-101.
55. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog. Brain Res.* 2000; 122: 245-253.
56. Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J. Rehabil. Med.* 2003; 41: 66-72.
57. France CR, Sushowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 1999; 81: 77-84.
58. France CR, France JL, Al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not to nociceptive flexion reflex threshold. *Pain* 2002; 99: 459-463.
59. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006; 122: 197-209.
60. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 188-191.
61. French DJ, France CR, France JL, Arnott LF. The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain* 2005; 114: 358-363.

62. Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Archs. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 1870; 37: 300-322.
63. García-Larrea L, Sindou M, Mauguière F. Clinical use of nociceptive flexion reflex recording in the evaluation of functional neurosurgical procedures. *Acta. Neurochir. Suppl.* 1989; 46: 53-57.
64. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999; 83: 259-273.
65. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuro Report* 1995; 6: 1853-1856.
66. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8: 172-180.
67. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Cognitive Brain Research* 2005; 25: 153-160.
68. Grönroos M, Pertovaara A. Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neuroscience Letters* 1993; 159: 215-218.
69. Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and physical activity. *Can. J. Neurol. Sci.* 1992; 19: 69-71.
70. Handwerker HO. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999.
71. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neuroscience Letters* 1987; 82: 47-52.

72. Hirayama T, Dostrovsky JO, Gorecki J, Tasker RR, Lenz FA. Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain. *Stereotactic Functional Neurosurgery* 1989; 52: 120-126.
73. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122: 22-27.
74. Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 993-1001.
75. Hovey C, Jalinous R. *The Guide to Magnetic Stimulation*. 1-45 Witland Wales, The Magstim Company U.K. Internetpublikation 2006; www.magstim.com/download.
76. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63: 225-236.
77. Izumi S, Findley ZW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995; 74: 207-214.
78. Jalinous R. *Guide to Magnetic Stimulation*. 1-34 Witland Wales, The Magstim Company U.K. Internetpublikation 1998, ergänzt 2001; www.magstim.com/download.
79. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 2006; 123: 187-192.
80. Joo EY, Han SJ, Chung SH, Cho JW, Seo DW, Hong SB. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 702-708.

81. Kahle W, Frotscher M. Taschenatlas der Anatomie 3. Nervensystem und Sinnesorgane. 7. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2001.
82. Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda A. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1989; 74: 139-146.
83. Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Invited review. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 743-763.
84. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, Satow T, Nagamine T, Rothwell JC, Shibasaki H. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 860-866.
85. Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Shiraishi G, Ito T. Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurological Sciences* 1996; 139: 131-136.
86. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: Experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. *Stereotactic Funct. Neurosurg.* 1994; 62: 295-299.
87. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005 a; 65: 466-468.
88. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Long-lasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005 b; 76: 833-838.
89. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1471-1476.
90. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal

- repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 1603-1613.
91. Kleinböhl D, Hötzl R, Möltner A, Rommel C, Weber C, Osswald PM. Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 1999; 81: 35-43.
92. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 145-155.
93. Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 1960; 83: 394-410.
94. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2004; 57: 737-748.
95. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neurophysiology, Basic and Clinical* 2001 a; 13: 2963-2965.
96. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol. Clin.* 2001 b; 31: 247-252.
97. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 612-616.
98. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1568-1574.
99. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 1044-1049.
100. Lefaucheur JP, Jarry G, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS reduces acute pain provoked by laser stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121: 895-901.

101. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989; 96: 357-360.
102. Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, Arendt-Nielsen L. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 1633-1641.
103. Leroux A, Belanger M, Boucher JP. Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1995; 76: 576-582.
104. Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc.* 1971; 49: 467.
105. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety* 2000; 12: 178-187.
106. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996; 100: 165-168.
107. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 325-331.
108. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117: 455-471.
109. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 800-805.
110. Mense SS. Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Schmerz* 2004; 18: 225-237.
111. Mertens P, Nuti C, Sindou M, Guenot M, Peyron R, García-Larrea L, Laurent B. Precentral cortex stimulation for the treatment of central neu-

- ropathic pain: results of a prospective study in a 20-patient series. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1999; 73: 122-125.
112. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
113. Meyer BU, Britton TC, Benecke R. Investigation of unilateral facial weakness: magnetic stimulation of the proximal facial nerve and of the face-associated motor cortex. *J. Neurol.* 1989; 236: 102-107.
114. Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as a treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir.* 1993; 58: 150-153.
115. Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery* 1995; 36: 1037-1039; Diskussion 1039-1040.
116. Mills KR. Magnetic brain stimulation: a review after 10 years experience. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1999; 49: 239-244.
117. Mills KR, Boniface SJ, Schuber M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1992; 85: 17-21.
118. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 344-349.
119. Mylius V. Pain relieving effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex: What can we learn from experimentally-induced pain? *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121: 895-901.
120. Mylius V, Kunz M, Schepelmann K, Lautenbacher S. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain threshold. *Somatosensory and Motor Research* 2005; 22: 1-5.
121. Mylius V, Reis J, Kunz M, Beyer TF, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. Modulation of electrically induced pain by paired pulse transcranial magnetic stimulation of the medial frontal cortex. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 1814-1820.

122. Mylius V, Kunz M, Hennighausen E, Lautenbacher S, Schepelmann K. Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neuroscience Letters* 2008; 446: 129-132.
123. Mylius V, Knaack A, Haag A, Teepker M, Oertel WH, Thut G, Hamer H, Rosenow F. Effects of paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on perception of experimentally-induced pain. *The Clinical Journal of Pain* 2010; 26: 617-623.
124. Nahmias F, Debes C, Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 2009; 147: 224-232.
125. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J. Physiol.* 1997; 498: 817-823.
126. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpenter A, Fontaine D, Brugières P, Pollin B, Fève A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuro-pathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999; 82: 245-251.
127. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *The Veterinary Journal* 2003; 166: 28-42.
128. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 638-645.
129. Pagni CA, Canavero S. Functional thalamic depression in a case of reversible central pain due to a spinal intramedullary cyst: case report. *Journal Neurosurgery* 1995; 83: 163-165.
130. Pascual-Leone A, Houser CM, Reeves K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1993; 89: 120-130.

131. Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 1994; 5: 2517-2520.
132. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858.
133. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens de Noordhout A, Delwaide PJ. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients. Prognostic value for hand and motor recovery. *Stroke* 1999; 30: 2666-2670.
134. Peyron R, García-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F, Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995; 62: 275-286.
135. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005; 118: 215-223.
136. Pinel JPJ. (Hrsg.) Biopsychologie. 2. Auflage Spektrum, Akad. Verl. Heidelberg, Berlin 2001.
137. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neuroscience Letters* 2004; 356: 87-90.
138. Ploner M, Schnitzler A. Kortikale Repräsentation von Schmerz. *Nervenarzt* 2004; 75: 962-969.
139. Polson MJR, Barker AT, Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with time varying magnetic fields. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1982; 20: 243-244.
140. Pradalier A, Dry J, Willer JC, Boureau F. Obesity and the nociceptive reflex. *Pathol. Biol.* 1980; 28: 462-464.
141. Rinaldi PC, Young RF, Albe-Fessard D, Chodakiewitz J. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 1991; 74: 415-421.

142. Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, Dengler R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain – A Pilot Study. *European Neurology* 2002; 48: 6-10.
143. Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, Pasqualetti P, Miniussi C, Carducci F, Babiloni F, Rossini PM. Prefrontal cortex in long-term memory: An “interference” approach using magnetic stimulation. *Nature Neuroscience* 2001; 4: 948-952.
144. Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.* 1991; 567: 111-119.
145. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991; 81: 47-56.
146. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J. of Neuroscience Methods* 1997; 74: 113-122.
147. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental Physiology* 1991; 76: 159-200.
148. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a reevaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 93: 358-371.
149. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Kato A. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir. Suppl.* 2006; 99: 57-59.
150. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J. Neurosurg.* 2007; 107: 555-559.
151. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. (2006) Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med.* 2006; 7: 115-118.
152. Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986; 25: 403-410.

153. Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Livieri C, Verri AP, Nappi G. Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults. *Funct. Neurol.* 1989; 4: 53-58.
154. Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalgia* 1993; 13: 21-27.
155. Sandrini G, Milanov I, Rossi P, Murri L, Alfonsi E, Moglia A, Nappi G. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep* 2001; 24: 13-17.
156. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in Neurobiology* 2005; 77: 353-395.
157. Satow T, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, Shibasaki H. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 1441-1443.
158. Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Die Physiologie des Menschen - Mit Pathophysiologie.* Springer-Verlag 2005; 29. Auflage: 318-319.
159. Schrader LM, Stern JM, Koski L, Nuwer MR, Engel Jr J. Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 2728-2737.
160. Schubert M. Klinische und experimentelle Aspekte der Magnetstimulation. *Z EEG EMG* 1997; 28: 114-118.
161. Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing. *J. Physiol.* 1910; 40: 28-121.
162. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlagel W, Rothwell JC. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003; 126: 2710-2725.
163. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* 2003; 148: 1-16.

164. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans - review article. *Pain* 2002; 96: 3-8.
165. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EMD, Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 2000; 48: 1133-1141.
166. Stöcker H. Taschenatlas der Physik. Formeln, Tabellen, Übersichten. Frankfurt am Main, Verlag Harri Deutsch 1994.
167. Strutton PH, Theodorou S, Catley M, Mc Gregor AH, Davey NJ. Cortico-spinal excitability in patients with chronic low back pain. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2005; 18: 420-424.
168. Sugishita M, Takayama Y. Paraesthesia elicited by repetitive magnetic stimulation of the postcentral gyrus. *Neuroreport* 1993; 4: 569-570.
169. Summers J, Johnson S, Pridmore S, Oberoi G. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neuroscience Letters* 2004; 368: 197-200.
170. Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, Saito DN, Arabi N, Mochio S, Inoue K, Ugawa Y. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 2004 a; 107: 107-115.
171. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, Inoue K, Kakigi R. Facilitation of Adelta-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2004 b; 62: 2176-2181.
172. Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini AP, Nappi RE, Sances G, Mastignoni E. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom. Med.* 2002; 64: 621-626.
173. Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, Paulus W. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research* 1999; 124: 447-454.
174. Terkelson, AJ, Andersen OK, Hansen PO, Jensen TS. Effects of heterotopic and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans. *Acta. Phys. Scand.* 2001; 172: 211-217.

175. Terkelson AJ, Andersen OK, Molgaard H, Hansen J, Jensen TS. Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta. Phy. Scand.* 2004; 180: 405-414.
176. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 1521-1530.
177. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.* 1993; 78: 393-401.
178. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor cortex by painful heat stimulation of the skin. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 1475-1480.
179. Valmunen T, Pertovaara A, Taiminen T, Virtanen A, Parkkola R, Jääskeläinen SK. Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain* 2009; 142: 149-158.
180. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998; 108: 1-16.
181. Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen R, Hallett M. Seizures in healthy people with repeated 'safe' trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996 a; 347: 825.
182. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1996 b; 101: 412-417.
183. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112: 1367-1377.
184. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3: 69-80.
185. Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex in man. *Br. Res.* 1979; 179: 61-68.

186. Willer JC, Barranquero A, Kahn MF, Salliere D. Pain in sciatica depresses lower limb nociceptive reflexes to sural nerve stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987; 50: 1-5.
187. Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neuroscience Letters* 2000; 287: 37-40.
188. Yoo WK, Kim YH, Doh WS, Lee JH, Jung KI, Park DS, Park ES. Dissociable modulating effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory and pain perception. *Neuro Report* 2006; 17: 141-144.
189. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology* 1996; 40: 367-378.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Gyrus cinguli anterior, engl. anterior cingulate cortex
ADM	Musculus abductor digiti minimi
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
AMT	Aktive Motorische Schwelle, engl. active motor threshold
ANOVA	Analysis of variance
BOLD	Blood-oxygenation-level-dependent
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom, engl. complex regional pain syndrome
CSP	Kortikale Postinnervationsstille, engl. cortical stimulation induced silent period
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex, engl. dorsolateral prefrontal cortex
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
EAP	Elektrische Akupunktur
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EP	Evoziertes Potenzial
fMRI	Funktionelle Kernspintomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICF	Intrakortikale Fazilitation, engl. intracortical facilitation
ICI	Intrakortikale Inhibition, engl. intracortical inhibition
ISI	Interstimulusintervall
LEP	Laser-evoziertes Potenzial
LM	Lateromedial
LTD	Langzeit-Depression, engl. long-term depression
LTP	Langzeit-Potenzierung, engl. long-term potentiation
MI	Motorischer Kortex I
MCS	Elektrische Motorkortexstimulation
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MFC	Mediofrontaler Kortex, engl. medial frontal cortex

MPFC	Medialer präfrontaler Kortex, engl. medial prefrontal cortex
NFR	Nozizeptiver Flexorreflex
NKA	Neurokinin A
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PA	Posteroanterior
PAF	Platelet activating factor
PAG	Periaquäduktale graue Substanz, engl. periaqueductal gray
PET	Positronenemissionstomographie
preMA	Prämotorisches Areal, engl. premotor area
rCBF	Regional cerebral blood flow
RMT	Motorische Ruheschwelle, engl. resting motor threshold
SI/ SII	Somatosensorischer Kortex I/II
SMA	Supplementäres Kortexareal, engl. supplementary motor area
SP	Substanz P
SPECT	Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie, engl. single photon emission computer tomography
SPSS	Statistical package for social science
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ppTMS	Paired-pulse TMS
rTMS	Repetitive TMS
spTMS	Single-pulse TMS
TNS	Transkutane Nervenstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VPI	Nucleus ventralis posterior inferior
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
WDR	Wide dynamic range
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der NFR Bestimmung.....	18
Abbildung 2:	Schematische Darstellung des Magnetfeldes einer Zylinderspule.....	25
Abbildung 3:	Schematische Darstellung einer Rundspule.....	26
Abbildung 4:	Beispiel für eine Rundspule.....	28
Abbildung 5:	Beispiel für eine 8er Spule.....	28
Abbildung 6:	3-D-Rekonstruktion eines durch eine Rundspule generierten magnetischen Feldes.....	28
Abbildung 7:	3-D-Rekonstruktion eines durch eine 8er Spule generierten magnetischen Feldes.....	28
Abbildung 8 a + b:	Position der Elektroden zur Ableitung des NFR.....	50
Abbildung 9:	Darstellung einer Reflexantwort.....	51
Abbildung 10:	Position der Elektroden zur Bestimmung eines motorisch evozierten Potenzials (MEP).....	55
Abbildung 11 a + b:	Über dem Handareal des Motorkortex positionierte Spule.....	56
Abbildung 12:	Muskelantwortpotenzial des Musculus abductor digiti minimi (ADM).....	56
Abbildung 13 a + b:	8er Verum-Spule (jeweils links) und Sham-Spule (jeweils rechts) im Vergleich.....	59
Abbildung 14:	Schmerzschwelle jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	66
Abbildung 15:	Reflexschwelle jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	67
Abbildung 16:	Latenz des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	70
Abbildung 17:	Amplitude des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	70
Abbildung 18:	Fläche unter der Kurve des NFR jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	71

Abbildung 19:	VAS-Bewertung der Schmerzintensität jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	73
Abbildung 20:	VAS-Bewertung der Schmerzaversivität jeweils vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	74
Abbildung 21:	Differenz der mittleren VAS-Bewertungen der Intensität und Aversivität für Verum rTMS und Sham rTMS.....	74

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufgetretene Krampfanfälle während oder nach der Stimulation mit rTMS.....	36
Tabelle 2: Studienkollektiv, Geschlecht, Alter, Händigkeit und Messreihenfolge.....	64
Tabelle 3: Schmerzschwelle vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS...	66
Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA für die Schmerzschwelle.....	66
Tabelle 5: Schwelle des NFR vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS..	67
Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA für die Reflexschwelle.....	67
Tabelle 7: Latenz, Amplitude und Fläche unter der Kurve des NFR vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	69
Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA für Latenz, Amplitude und Fläche des NFR.....	69
Tabelle 9: Bewertungen der VAS für Schmerzintensität und Schmerzaversivität vor und nach Verum rTMS und Sham rTMS.....	73
Tabelle 10: Ergebnisse der ANOVA für Schmerzintensität und Schmerzaversivität.....	73

7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aigner, Albert, Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Becker, Behr, Bertalanffy, Bien, Bolm, Boudriot, Buchholz, Büch, Cetin, Christiansen, Czubayko, Dalchow, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Duda, Dünne, Eilers, Feuser, Folz, Fritz, Fuchs, Funck, Gemsa, Gerdes, Gotzen, Göke, Görg, Grau, Gress, Grimm, Griss, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hamer, Hertl, Herzum, Hofmann, Hoyer, Höffken, Hörle, Jerrentrup, Jungclas, Kann, Keller, Kill, Kircher, Klingmüller, Klose, Koch, Konrad, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lennartz, Lenz, Lill, Lohoff, Lorenz, Löffler, Löw, Maier, Maisch, Mandrek, Mann, Moll, Moosdorf, Möller, Mueller, Mutters, Mylius, Neubauer, Nimsky, Nies, Oertel, Pagenstecher, Plant, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Roemheld, Rosenow, Rothmund, Röhm, Sahmland, Schäfer, Schepelmann, Schmidt, Schneider, Schrader, Seitz, Sekundo, Sommer, Steinhoff, Steiniger, Stiletto, Straßmann, Strempel, Suske, Teymoortash, Vedder, Vogel, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Walther, Weihe, Weiler, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf, Zwioerek.

7.5 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. K. Schepelmann für die vertrauensvolle Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. V. Mylius für sein tatkräftiges Engagement bei der Durchführung der Studie, die Einweisung in die wissenschaftlichen Arbeitsmethoden, die Unterstützung bei der Datenerhebung, die jederzeit sehr gute Beratung mit vielen wertvollen Anregungen und die hilfreiche Durchsicht des Manuskripts.

Die exzellente und geduldige Betreuung war ein wesentlicher Bestandteil für das Gelingen dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön an Fr. Dr. Anja Haag für die statistische Beratung.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für ihre stete Motivation und Aufmunterung, meinem Vater und Perihan Keles-Dastan für die unermüdliche Durchsicht des Manuskripts und die konstruktive Kritik sowie Perihan Keles-Dastan und Öznur Akbari für die Erstellung der Fotos.

Außerdem gilt mein herzlichster Dank allen Probandinnen und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

7.6 Publikationen

Im Rahmen der Arbeit an der vorliegenden Dissertation sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

Mylius V, Reis J, Knaack A, Rosenow F, Schepelmann K. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not influence spinal nociception but increases unpleasantness of acute electrically induced pain. *Akt. Neurol.* 2006; 33.

Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. 10-Hz rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases unpleasantness of electrically induced pain. *Neuroscience Letters* 2007; 415: 49-54.

Mylius V, Knaack A, Reis J, Oertel WH, Schepelmann K, Rosenow F. Modulation experimentell induzierter Schmerzen durch transkranielle Doppelstimulation über dem Motorkortex. *Klin. Neurophysiol.* 2007; 38.

Mylius V, Knaack A, Haag A, Teepker M, Oertel WH, Thut G, Hamer H, Rosenow F. Effects of paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on perception of experimentally-induced pain. *The Clinical Journal of Pain* 2010; 26: 617-623.

7.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Beeinflusst hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation des Motorkortex experimentell induzierte Schmerzen und die spinale Nozizeption?“

im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde, Klinik der Neurologie der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von und mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. V. Mylius ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Mylius V, Reis J, Knaack A, Rosenow F, Schepelmann K. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not influence spinal nociception but increases unpleasantness of acute electrically induced pain. Akt. Neurol. 2006; 38.
- Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. 10-Hz rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases unpleasantness of electrically induced pain. Neuroscience Letters 2007; 415: 49-54.

Frankfurt, den 23.08.2011

Anne Knaack